

**Tierexperimentelle Untersuchung
über den günstigsten Perfusionsdruck bei der
maschinellen hypothermen pulsierenden Dauerperfusion
zur Nierenkonservierung**

Rainer Kirchhoff

1976
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof.Dr.G.Heberer)

Tierexperimentelle Untersuchung
über den günstigsten Perfusionsdruck bei der maschinellen
hypothermen pulsierenden Dauerperfusion
zur Nierenkonservierung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rainer Kirchhoff

aus
München
1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.H.Pichlmaier

Mitberichterstatter: Prof.Dr.G.Heberer

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.1976



Mein lieber Herr!

Ich danke Ihnen

sehr für die Zusendung

der Bücher, die ich

mir gewünscht habe.

Ich werde sie

mit großer Freude

empfangen.

Bitte schreiben

mir bald, wie

es Ihnen gefällt.

Mit freundlichen

Grußen an

alle Ihre Lieben.

Ich bleibe Ihnen

ergebenst

Mein lieber Herr!

Ich danke Ihnen

sehr für die

Zusendung der

Bücher, die ich

mir gewünscht

habe. Ich werde

sie mit großer

Meiner lieben Frau

Inhaltsübersicht:

Einleitung

Probleme der Nierenkonservierung	1
Organgewinnung	1
Überbrückung notwendiger Zeiträume	2
Methoden der Nierenkonservierung	2
Die maschinelle Dauerperfusion	3
Hypothermie	3
Längere Konservierungszeiten	3
Vitalitätskontrolle	3
Perfusionslösungen	3
Perfusionsart und Perfusionsdruck	4
Probleme der Durchströmungsrate	4
Methoden der Oxygenierung	4
Zielsetzung unserer Untersuchungen	5

Material und Methodik

Operationsmaterial und Vorbereitung	7
Nephrektomietechnik	8
Beschreibung des Organperfusors	9
Perfusatzzusammensetzung	11
Kontrolle des Perfusionsverlaufes	12
Nierentransplantationstechnik	13
Funktionskontrolle, Clearancebestimmung	14
Gruppeneinteilung	15
Beschreibung der Silikonausgußtechnik	16

Ergebnisse	18
------------	----

Diskussion

Probleme der Standardisierung von Versuchsbedingungen	24
I. Perfusionsdruck	26
Ergebnisse bei Verwendung hoher Drucke	26
Ergebnisse bei Verwendung niedriger Drucke	29
Erörterung unserer Ergebnisse	30
Durchströmungsverteilung, Flowregulierung	31

II. Renaler Widerstand	33
Regulierung des renalen Widerstandes	33
Renale Widerstände und Durchflußraten bei anderen Untersuchern	34
Lineare Druck.Flow Beziehung	35
III. Ödembildung	36
Ursachen der Ödembildung	36
Probleme der Perfusatzusammensetzung, des onkotischen und hydrostatischen Druckes	37
Einfluß der Ödembildung auf die Funktion nach Transplantation	38
IV. Perfusatkonzentrationen	40
Veränderungen der Eiweiß, Glukose, Kalium- konzentration	39
Natriumkonzentration, Enzymaktivitäten	41
pH- Änderungen	42
V. Sauerstoffverbrauch	43
Beziehung zwischen O_2 -Verbrauch und Durchströmung	43
O_2 -Verbrauch und Nierenleistung	44
Stoffwechselreduktion durch Hypothermie	44
Sauerstoffverbrauch in Hypothermie	45
VI. Nierenfunktion	48
Aussage der PAH und Inulin clearance	47
Ausscheidungsleistung nach Transplantation	49
Sofortfunktion als Beurteilungsmaßstab	50
Zusammenfassung	51
Tabellen	52
Abbildungen	60
Literaturverzeichnis	65

Einleitung

Die Nierentransplantation hat sich in den letzten Jahren zunehmend als Behandlungsmethode der chronischen Niereninsuffizienz bewährt und ist eine wichtige Alternative zur Dauerdialysebehandlung geworden.

Vielen Patienten wäre es weitaus angenehmer, wenn sie sich nicht der ständigen Dauerdialysebehandlung unterziehen müßten, sondern durch Transplantation einer fremden Spenderniere in ein geregeltes Leben zurückkehren könnten. In seltenen Fällen stellen sich hierzu enge Angehörige wie z.B. ein Zwillingsbruder oder ein Elternteil zur Spende zur Verfügung. Neben dem Operationsrisiko, der Gefahr von Wundinfektion und Nachblutung stellt die Entnahme einer Niere für den Spender ein Risiko dar, da ihm selbst nur noch eine Niere für seine Ausscheidung zur Verfügung steht.

Dieser Umstand könnte sich gerade bei jungen Spendern im Falle einer späteren Nierenerkrankung ungünstig auswirken. Aus diesen und aus wirtschaftlichen und rechtlichen Gründen ist die Transplantationschirurgie in zunehmendem Maße darauf angewiesen, daß Nieren von Unfall- oder Hirntoten zur Transplantation bereitgestellt werden.

Die Aufgabe der Organkonservierung nun ist es, den Zeitraum zwischen der Entnahme der Niere aus dem Körper des Spenders bis zur Transplantation an die Gefäße des Empfängers zu überbrücken und das Organ während dieser Zeit am Leben zu erhalten.

Wie die Erfahrung gezeigt hat, vergeht hierbei meist ein Zeitraum von 15 - 24 Stunden. Ein geeigneter Empfänger muß ausgewählt (Testung der Histokompatibilität), einbestellt und gründlich untersucht werden. Oftmals ist noch eine präoperative Dialyse notwendig. Wegen der postoperativen immunsuppressiven Therapie muß ein Infekt mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Auch die Operationsvoorbereitung und die Personalsituation

an Sonn- und Feiertagen kann eine zeitliche Verzögerung mit sich bringen. Während dieser Zeit muß die Niere funktionsfähig gehalten werden.

Der Klinik stehen hierfür im wesentlichen drei Methoden der Nierenkonservierung zur Verfügung:

- die hypotherme Lagerung
- die intermittierende Schwerkraftperfusion
bzw. die trickle - Perfusion
- die hypotherme maschinelle Dauerperfusion

Die einfachste Methode der Nierenkonservierung ist die hypotherme Lagerung. Sie erlaubt nach Blutleerspülung der Niere mit einer Elektrolytlösung, die dem intrazellulären Elektrolytmilieu angepaßt ist (hoher K^+ - Spiegel, niedriger Na^+ - Spiegel) durch Stoffwechselreduktion bei 4° Celsius Lagertemperatur(2) Konservierungszeiten bis zu 48 Stunden(6,92,93).

Bei dem Verfahren der Nierenkonservierung durch hypotherme Schwerkraftperfusion wird die Niere mit einer gekühlten Elektrolytlösung durchströmt. Während bei der intermittierenden Schwerkraftperfusion nur intervallweise durchströmt wird, erfolgt bei der trickle - Perfusion eine ständige Durchströmung mit einer sehr niedrigen Durchströmungsrate (Tropfen pro Minute)(20,21).

Beide angesprochenen Methoden lassen keinerlei Vitalitätsbeurteilung der konservierten Niere während der Konservierungszeit zu. Vorhandene oder entstehende Schäden am Nierenparenchym können jedoch das Transplantationsrisiko erheblich belasten(37,43).

Die maschinelle hypotherme Dauerperfusion, die ein standardisiertes Verfahren der Nierenkonservierung geworden ist, wurde von Belzer in die Klinik eingeführt(8,9,10,11,12,13). Im Prinzip stellen die handelsüblichen Konservierungssysteme

me einen kleinen Kreislauf dar, in dem die Niere kontinuierlich unter Hypothermie (8° - 12° Celsius) perfundiert wird. Die Perfusionslösung wird dabei über einen Oxygenator und einen Wärmeaustauscher in die Niere gepumpt. Das aus der Nierenvene abfließende Perfusat sammelt sich am Boden eines Organbehälters und wird erneut in den Kreislauf eingespeist.

Gegenüber allen anderen Verfahren hat die maschinelle hypotherme Dauerperfusion den Vorteil, daß sie zum einen die bisher längsten bekannten Konservierungszeiten erlaubt. Im Experiment wurden nach 72 - 96 Stunden Konservierungszeit Nieren mit guter Ausscheidungsfunktion beobachtet (41, 101, 102, 103, 45).

Zum weiteren kann durch Messung des renalen Widerstandes und durch Bestimmung von Enzymkonzentrationen im Perfusat der Vitalitätszustand der Niere zu jedem Zeitpunkt der Perfusion beurteilt und damit eine Aussage über den Umfang von Parenchymschäden getroffen werden (8, 9, 43, 73, 74).

Ursprünglich empirisch gewonnene Vorstellungen konnten in der Zwischenzeit bestätigt und vereinfacht werden. Es kann als gesichert gelten, daß sich gleiche Konservierungsergebnisse (39) mit kryopräzipitiertem Plasma oder mit einer speziell zusammengesetzten Humanalbuminlösung als Perfusat erzielen lassen (21, 23, 88, 62, 63).

Die Humanalbuminlösung ist jedoch in ihrer Herstellung wesentlich einfacher und zeitsparender und konnte in ihrer Zusammensetzung so standardisiert werden, daß sich für jede Niere im Konservierungsfalle die gleichen Startbedingungen ergeben (44).

Als Perfusionspumpen werden pulsierend und nichtpulsierend arbeitende Mechanismen verwendet. Es konnte gezeigt werden, daß sich mit beiden Pumpen übereinstimmende Ergebnisse erzielen lassen (42).

Nicht vereinheitlicht wurden die Perfusionsart und der Per-

fusionsdruck, der angeblich den Sauerstoffverbrauch und die Stoffwechselgröße des konservierten Organs bestimmt. Es wurde dabei festgestellt, daß sich bei nichtpulsierender Perfusion erfolgreiche Ergebnisse nur bei Verwendung extrem niedriger Perfusionsdrücke (18 - 20 mmHg) ergeben (42). Umgekehrt wurden für die pulsierende Perfusion bisher Perfusionsdrücke von 60/20 mmHg bzw. 65/25 mmHg als besonders günstig (14, 101, 102, 83, 11), sehr niedrige Drücke von 10 - 30 mmHg eher als ungünstig angesehen (8, 9, 13).

Diese Frage der geeigneten Druckeinstellungen bei pulsierender Perfusion wurde aber nie eingehend untersucht. Während sich für die nichtpulsierende Perfusion eine optimale Durchströmungsrate von 0,8 ml/Minute/Gramm Nierengewicht ergeben hatte (42), blieb unklar, welche Durchströmungsrate für die pulsierende Perfusion erzielt werden sollte.

Lediglich Durchströmungsraten von 0,2 ml/Minute/Gramm Nierengewicht (74) haben sich nicht bewährt. Die Grenze nach oben ist auch deshalb unklar, weil Nieren unter physiologischen Bedingungen mit einer Durchströmungsrate von 3 - 5 ml/Minute/Gramm Nierengewicht durchströmt werden (67, 68, 69).

Es war deshalb eine wichtige Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, den günstigsten Druck bzw. die günstigste Durchströmungsrate zu finden, mit der Nieren über einen Zeitraum von 72 Stunden erfolgreich perfundiert werden können.

Ein anderer Teil der vorliegenden Arbeit befaßte sich mit dem Sauerstoffverbrauch der Niere in Hypothermie. In der Literatur werden unterschiedliche Methoden der Oxygenierung des Perfusates beschrieben (Preßluft, O_2 - CO_2 -Gemisch, Raumluft) (8, 9, 17, 90, 91), wobei die für eine Konservierung notwendige Sauerstoffspannung des Perfusates mit 50 - 500 mmHg angegeben wird (2, 9, 90, 91, 73, 3).

Bei Verwendung dieser unterschiedlichen Sauerstoffpartialdrücke werden verschiedene Sauerstoffausschöpfungen gefun-

den, die zwischen 35 und 180 mmHg schwanken(17,90,91). In den vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Oxygenierung des Perfusates mit Raumluft über einen Membranoxygenator. Durch exakte Funktion des Oxygenators ergab sich eine konstante arterielle Sauerstoffspannung von 137 - 140 mmHg. Die Bestimmung der arterio - venösen Sauerstoffdifferenz erlaubte es, die Sauerstoffausschöpfung zu messen und sie in Abhängigkeit zur Durchströmungsrate zu setzen. Dadurch konnten wir den Sauerstoffverbrauch der Niere unter Hypothermie bestimmen und vergleichen.

Das Ziel unserer Untersuchungen war, den geeigneten Perfusionsdruck zu finden, mit dem Nieren pulsierend hypotherm perfundiert werden konnten. Unklar war bisher immer die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Untersucher geblieben, da vielfach als Bezeichnung der Nierenfunktion nach Transplantation uncharakteristische Angaben, wie zB. Niere rosig - guter Turgor, gemacht wurden. Auf Grund dieser Bezeichnungen können Transplantationsergebnisse nicht verglichen werden.

Grundmann konnte feststellen, daß die Bestimmung der Sofortfunktion nach Transplantation die beste Aussage über den Konservierungserfolg gestattet(42,46,47).

Zur Vermeidung unklarer Aussagen wurde in unseren Versuchen deshalb auf die Bestimmung der Sofortfunktion nach Transplantation zur vergleichswisen Beurteilung besonderer Wert gelegt.

Im einzelnen wurde bei unseren Untersuchungen folgenden Fragen nachgegangen:

- 1) Bei welchem Perfusionsdruck bzw. bei welcher Durchströmungsrate zeigen pulsierend hypotherm perfundierte Nieren die geringste Enzymausschüttung und Ödembildung und die beste Sofortfunktion nach Transplantation?

- 2) Wie hoch ist unter diesen Perfusionsbedingungen der renale Widerstand und verändert er sich?
Ist der renale Widerstand höher bei pulsierender Perfusion als bei nichtpulsierender Perfusion?
- 3) Zeigt sich eine Abhängigkeit der Durchströmungsrate vom Perfusionsdruck?
Sollte eine lineare Abhängigkeit bestehen, so wäre es genauso möglich, zu Beginn der Perfusion eine bestimmte Durchströmungsrate einzustellen, wie bisher ein bestimmter Perfusionsdruck eingestellt wurde.
- 4) Ist der Sauerstoffverbrauch der Niere unter Konservierungsbedingungen von der Durchströmungsrate abhängig?
Diese Frage sollte untersucht werden, weil die Ansichten über die zur Konservierung nötigen Sauerstoffspannungen auseinandergehen. Auch bestehen widersprüchliche Angaben darüber, ob sich mit Änderung der Stromstärke die Sauerstoffausschöpfung ändert oder nicht.

Material und Methodik

Als Versuchstiere wurden 36 Bastardhunde im Alter von 2 - 4 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 - 25 kg verwendet.

Zur Vermeidung von Infektionen wurden die Tiere drei Wochen vor Versuchsbeginn mit einem Aktivimpfstoff (Candur SHL, Behringwerke) und einem Passivserum (Stagloban, Behringwerke) gegen Staupe, Leptospirose und Hundehepatitis geimpft. Generell wurden zu den Versuchen nur Hunde in sehr gutem Allgemeinzustand herangezogen.

Eine Stunde vor Versuchsbeginn wurden die Hunde mit 0,1 ml/kg Körpergewicht Thalamonal (= 0,25 mg Dehydrobenzperidol + 0,005 mg Fentanylbasis) und 1 mg/kg Körpergewicht Diazepam (Valium) prämediziert.

Bauch, Leisten und Rippenbögen wurden sorgfältig rasiert und durch die Bauchhaut 0,0005 g Atropinsulfat subcutan injiziert. Über einen Venenkatheter wurde mit 5 - 10 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital - Natrium (Nembutal) die Narkose eingeleitet. Das Tier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Das Operationsfeld wurde mit Sargrotan (= 4-Chlorkresol-4-Chlorxylenol) und Äther gereinigt und anschließend mit Merfen oder Jodtinktur desinfiziert. Nach Intubation mit einem Endotrachealtubus erhielt das Versuchstier über ein Narkosegerät (Drägerwerk) 3 - 6 Liter eines Gasgemisches zugeführt, das sich je nach Narkosetiefe aus Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 1:1 bis 1:3 zusammensetzte.

Der Venenkatheter wurde an vorgewärmte Infusionen angeschlossen und das Tier mit sterilen Tüchern abgedeckt. Kurz vor Operationsbeginn wurden dem Tier über den Venenkatheter zur Relaxierung 10 mg Succinylbischolin (Lysthenon) injiziert und das Tier über den Pulsmomaten des Narkosegerätes im Wechseldruck (-4 - +10 cm Wassersäule) beatmet.

Während der Operationsdauer erhielten die Tiere etwa 1000 ml physiologische Kochsalzlösung infundiert.

Nach medianer Ober- und Mittelbauchlaparatomie wurde die linke Niere dargestellt. Falls sie keine tiefe Gabelung der Arteria renalis oder andere Gefäßanomalien, die eine Konservierung und Transplantation erschweren würden, aufwies und die Niere makroskopisch gesund aussah, wurde sie entfernt.

Anderenfalls wurde die rechte Niere (meist schwererer Zugang) untersucht. In den Fällen, in denen sich keine Niere zur Entnahme eignete, wurde die Operation abgebrochen und ein in Reserve gehaltenes Versuchstier zum Versuch herangezogen.

Das Organ wurde teils stumpf, teils scharf aus seinem Peritonealüberzug gelöst, der Nierenhilus mit Vene, Arterie und Ureter sorgfältig dargestellt. Nach weit distaler Dissektion des Ureters und Ligation des distalen Ureterstumpfes mit Zwirn 25 wartete man etwa eine Minute, bis sich der durch die Manipulation erzeugte kortikale Spasmus der Niere löste und die Urinproduktion wieder einsetzte(10, 87). Bis zu diesem Zeitpunkt sollen mindestens 500 ml Flüssigkeit dem Tier infundiert worden sein(13,6,7,80,101, 103). Nun erfolgte die Absetzung der Arterie und Vene mit Overholts, wobei immer auf die Erhaltung eines langen Gefäßstieles geachtet wurde.

In das Lumen der Arterie wurde eine großlumige Teflonkanüle mit Zwirn eingebunden und die Niere über diesen Anschluß mit 500 ml einer 4°Celsius kalten Ringer Mannit Lösung (nach Hartmann), der 7,5 ml einer 0,476 molaren Natriumbikarbonatlösung, 5000 Einheiten Heparin und zur Dilatation der Gefäße 200 mg Procain zugesetzt(10) waren, bei einem Druck von etwa 60 cm Wassersäule blutleer gespült(61).

Die Zeit der warmen Ischämie zwischen Entnahme der Niere

und Beginn der Leerspülung betrug im Regelfall weniger als zwei Minuten.

Die Adventitia von Arterie und Vene wurde im Anastomosenbereich abpräpariert und die Gefäße für die spätere Transplantation vorbereitet. Zur Vermeidung von Blutungen nach Transplantation beließ man das perihiläre und periureterale Fett weitgehend. Das kapsuläre Fett wurde größtenteils entfernt.

Nach Durchlauf der Spüllösung wurde die Niere gewogen und an das Konservierungssystem angeschlossen. Die Nierengefäße des Hundes wurden mit Zwirn (Stärke 25) doppelt ligiert. Eventuelle kleine Blutungsquellen wurden ligiert (Catgut verschiedener Stärke) oder mit dem Elektroauter verkocht.

Der Verschuß der Operationswunde erfolgte schichtweise mit Mersilene (Stärke 0). Eine besondere Wundversorgung und ein Mullverband erwiesen sich als unnötig. Die Wunde wurde jodiert und mit einem Kunststoffspray (Nobecutan) abgedeckt. Die Laparatomiewunde heilte fast ohne Ausnahme per primam.

Operation und Narkose belasteten die Tiere wenig. 3 - 4 Stunden nach Beendigung der Narkose verhielten sich die Tiere wieder weitgehend normal und nahmen Wasser zu sich.

Bei dem von uns verwendeten Organkonservierungsgerät handelt es sich um den von Belzer entwickelten Organperfusor LI 400 (Hersteller: Life Instrumentation, USA).

Mit diesem Organkonservierungsgerät kann ein Organ pulsierend perfundiert werden. Über einen Ablaufstutzen am Boden eines mit einem Klappdeckel versehenen Organbehälters läuft das Perfusat in ein venöses Perfusateservoir. Es wird darauf geachtet, daß dieses zylindrische Reservoir immer bis zu einer bestimmten Höhe gefüllt ist, um zu vermeiden, daß Luftblasen in den sich anschließenden Membranoxygenator gelangen. Durch Anschlußstücke am Boden dieses

Reservoirs strömt das Perfusat in einen Membranoxygenator. Dieser Oxygenator ist rechteckig, horizontal und zum arteriellen Schenkel abschüssig (Neigung 15 Grad) auf einer Unterlage befestigt. Er ist in dieser Längsrichtung über eine motorgetriebene exzentrische Scheibe aus der Horizontalen 30 Grad nach oben und unten dauernd schwenkbar. Dadurch wird eine bessere Oxygenierung und Durchmischung des Perfusates erreicht.

Der aus mehreren abgegrenzten Membranen aufgebaute Oxygenator wird mit Hilfe einer elektrischen Luftpumpe mit 2,5 Liter Raumluft in der Minute durchströmt.

Dieser Membranoxygenator wurde wegen seiner hohen Zerreißbarkeit nie mehr als zweimal im Experiment verwendet.

Das oxygenierte Perfusat läuft in ein zylindrisches arterielles Reservoir, das ebenfalls immer gut gefüllt ist, damit keine Luftblasen in den arteriellen Perfusionsschenkel des Konservierungsgerätes gelangen. Am Boden dieses Reservoirs befindet sich ein Metallfiltereinsatz.

Über einen am unteren Pol des Reservoirs befestigten Silikongummischlauch wird das Perfusat in eine Quetschpumpe geleitet, die mit zwei Kugelhäufigventilen ausgerüstet ist. Das zylindrische Gummigehäuse der Pumpe wird von einem über eine Kurvenscheibe gesteuerten Metallbacken rhythmisch gegen ein Widerlager gepreßt. Der Perfusionsdruck wird über das Widerlager der Quetschpumpe eingestellt. Es ist mit einer Rädelschraube gegen den Metallbacken verstellbar.

Die Frequenz dieser Pumpbewegung betrug in unseren Versuchen 65 in der Minute. An den Auslaßstutzen der Quetschpumpe schließt sich ein Silikongummischlauch an, der zu einem Wärmeaustauscher führt. Um die Pulsamplitude möglichst wenig zu dämpfen, war der Wärmeaustauscher als sogenannte Dünnschichtkühlung ausgelegt. Das Perfusat wurde zwischen einem Glasmantel und einem wassergekühlten Metallkern durch-

gepreßt. Vom Wärmeaustauscher gelangte das Perfusat über eine Blasenfalle zum arteriellen Organanschlußstutzen im Organbehälter.

Im Organbehälter lagerte das Organ auf einem feinen Metallsieb so, daß der venöse Abfluß unbehindert blieb. Die Niere wurde dabei direkt auf die Elektrode eines Telethermometers gelegt, so daß über einen eingebauten Kryostat die gewünschte Temperatur direkt eingestellt werden konnte.

Über angebrachte Zwischenstücke und vorgeschobene Schläuche war es möglich, venöse Perfusatproben zu entnehmen. Vor der Blasenfalle war ein T-Stück mit einem Dreiweghahn eingebaut, an dem arterielle Perfusatproben abgenommen und die Verbindung zu einem Statham - Element zur fortlaufenden Druckmessung hergestellt werden konnte. Zwischen Wärmeaustauscher und Blasenfalle war ein Schwimmerflowmeter (Durchflußmesser) eingebaut, dessen Impulse auf einen Schreiber zur Durchflußmessung übertragen wurden. Bei der Herstellung dieses Organperfusors waren möglichst inerte Materialien verwendet worden, wie Glas, hochglanzpolierter rostfreier Stahl, Silikon und Teflon.

Nach Anschluß der Niere an das Perfusionsgerät wurde initial ein bestimmter Perfusionsdruck eingestellt (Tabelle 2, 3). Innerhalb der ersten Perfusionsstunde erfolgte ein Druckabfall. Erst nach diesem Druckabfall wurde der gewünschte Dauerperfusionsdruck eingeregelt (Tabelle 2, 3). Als Perfusionslösung wurden 865 ml einer Humanalbuminlösung (Humanalbumin Immuno) verwendet. Diese Lösung wurde folgendermaßen zusammengesetzt:

- 300 ml Humanalbumin 20%
- 500 ml Kochsalzlösung 0,9%
- 10 ml Glucose 50%
- 2 ml Magnesiumsulfatlösung 20%

5 ml Kaliumchloridlösung 20%
5 ml Natriumbikarbonatlösung 4%
40 ml Glucose 5%
1,5 g Totocillin
100 mg Prednisolon (Solu - Decortin H)
80 IE Insulin

Es ergaben sich regelmäßig annähernd gleiche Perfusatkonzentrationen (Tabelle 6).

Während der Versuchsdauer wurden kontinuierlich folgende Labormessungen durchgeführt:

Laktatdehydrogenase (=LDH, Böhringer Testansatz)(101,103)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=GOT, Boehringer Testansatz)(64)

Glucose (Glucoseoxidase Methode)(57)

pH (Präzisions pH- Meter Knick)

Osmolalität (Halbmikroosmometer Knauer)

Na⁺ und K⁺ (flammenphotometrische Bestimmung)

Eiweiß (Biuret Methode)

Sauerstoffspannung (Astrup Radiometer, Kopenhagen)

Vor und nach Perfusion wurden die Nieren gewogen (Federwaage) und die Durchströmungsrate mit Meßzylinder und Stoppuhr bestimmt.

Nach 72 Stunden Konservierungszeit wurde die konservierte Niere dem Spendertier als sogenannte Halsniere implantiert. In der gleichen Sitzung wurde die kontralaterale Nephrektomie durchgeführt. Vorbereitung, Prämedikation und Narkose verliefen analog der Nephrektomie.

Die Tiere wurden lediglich in Seitenlage fixiert, so daß die belassene Niere über einen Flankenschnitt entfernt werden konnte.

An Infusionen erhielten die Tiere 1500 - 2000 ml Natriumchloridlösung 0,9%(101,102).

Durch einen Zugang am Vorderrand des musculus sternoclei-

domastoides wurden die vena iugularis externa und die arteria carotis communis der gewünschten Halsseite teils stumpf, teils scharf dargestellt.

Die freipräparierten Gefäße wurden möglichst weit proximal mit kleinen Gefäßklemmen abgeklemmt und weit distal ligiert. Knapp proximal der Ligatur wurden die Gefäße durchtrennt. Die Gefäßstümpfe wurden mit einer Kochsalzlösung, der einige Tropfen Heparin zugesetzt waren, blutleergespült und im Anastomosenbereich von ihrer Adventitia befreit.

Die Durchtrennung der arteria carotis communis einer Halsseite hatte auf die cerebrale Funktion des Hundes keinen Einfluß.

Nach der Entnahme des Organs aus dem Organbehälter wurde zur Verhinderung einer allmählichen Erwärmung der Niere und zur Vermeidung immunologischer Reaktionen die Niere während der Venennaht mit einer 4°Celsius kalten Ringerlaktat Lösung (250 ml) durchspült und so die Humanalbuminlösung ausgewaschen.

Die Vena iugularis wurde mit der vena renalis in fortlaufender Carellnaht, die arteria carotis communis mit der arteria renalis in Einzelknopfnahnt anastomosiert (atraumatisches Nahtmaterial Mersilene 5 - 0).

Die Dauer für beide Gefäßnähte zusammen bewegte sich zwischen 10 und 15 Minuten.

In den Ureter wurde ein Gummikatheter eingeführt und mit Catgut eingebunden.

Nach Stillung eventueller Kapselblutungen wurde die Niere in eine Hauttasche, die sich aus der weiten Halshaut des Hundes ohne Schwierigkeiten bilden ließ, spannungsfrei gelagert. Falls erforderlich wurden Muskulatur und Subcutis mit einigen Catgutnähten adaptiert.

Der kanülierte Ureter wurde durch einen eigenen Stichkanal nach außen geleitet. Eine eigentliche Fixierung von

Niere und Ureter erwies sich als unnötig.

Der Verschluß der Halswunde erfolgte einschichtig mit Mer-silene (Stärke 0) in Einzelknopfnahmt.

Nun erfolgte die kontralaterale Nephrektomie. Zur Relaxierung wurde Lysthenon injiziert.

Unmittelbar nach der Nephrektomie wurden dem Tier 50 ml einer 20% Mannitlösung und zusätzlich 20mg Lasix infundiert (32,71).

Die gesamte Operationsdauer betrug im allgemeinen nie länger als zwei Stunden.

Während der anschließenden Nierenfunktionsuntersuchung wurde durch ein Lachgas-Sauerstoffgemisch und geringe Mengen Pentobarbital eine oberflächlich Narkose aufrechterhalten. Zur Untersuchung der postoperativen Sofortfunktion diente die Bestimmung der PAH-Inulin Clearance.

10 Minuten nach Operationsende wurden je nach Körpergewicht des Versuchstieres 20 - 30 ml einer Natriumchloridlösung (0,9%) intravenös verabreicht, der pro 100 ml 1,0 g Inulin (Inutest) und 340 mg para-Aminhippursäure (Nephrotest) zugesetzt waren. Sobald sich diese injizierte Menge über den extrazellulären Raum verteilt hatte (etwa nach 15 Minuten), ergaben sich Plasmaspiegel von 20 - 30 mg% Inulin und 2 mg% PAH.

Um diese Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten, wurden mit Hilfe einer Infusionspumpe (Braun Infusomat) fortlaufend geringe Mengen der bezeichneten Lösung infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich nach der Ausscheidungs- und Konzentrationsfähigkeit der transplantierten Niere.

Etwa eine Stunde nach Beendigung der Transplantation wurde der produzierte Urin (nach Möglichkeit etwa 10 ccm) in einem Zentrifugenglas aufgefangen. Die Sammlungszeit wurde vermerkt. Etwa in der Mitte der Sammlungsperiode wurde venöses Blut in einem heparinisierten Röhrchen aufgefangen, zentrifugiert und das Plasma dekantiert.

Nach dieser Vorschrift wurden drei Urinclearancen abgenommen, jeweils in einem Abstand von einer halben Stunde. Die photometrische Bestimmung der PAH-Inulin Clearance ergab sich nach folgender Formel(33,65):

$$C_{\text{PAH bzw. Inulin}} = \frac{U}{P} \times \text{HNV}$$

wobei: U = PAH bzw. Inulinkonzentration des Urins

P = PAH bzw. Inulinkonzentration des Plasmas

HNV = Harnminutenvolumen (ml Harn pro Minute)

Sechs Stunden nach Transplantation wurde die letzte Clearancebestimmung durchgeführt.

Die Tiere befanden sich nach der Transplantation in gutem Zustand. Mit wenigen Ausnahmen nahmen sie Wasser und Futter zu sich. Zur Verlaufsbeobachtung wurden am 1., 3., 5. und 7. Tag nach Transplantation Bestimmungen der Ausscheidungsfunktion nach der angegebenen Methode durchgeführt.

Nach 72 Stunden Perfusion mit verschiedenen Drucken ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

Gruppe I : (n=10) 15 mmHg Mitteldruck

Gruppe II : (n= 8) 20 mmHg Mitteldruck

Gruppe III : (n=10) 40 mmHg Mitteldruck

Gruppe IV : (n= 4) 50 mmHg Mitteldruck

Gruppe V : (n= 4) 60 mmHg Mitteldruck

Die Nierenfunktionsuntersuchung erlaubte zudem eine Einteilung in drei Gruppen(Tabelle 1):

- 1) gute Sofortfunktion ($C_{\text{PAH}} > 30 \text{ ml/min}$, $C_{\text{Inulin}} > 5 \text{ ml/min}$)
- 2) verzögerte Funktionsaufnahme (die Ausscheidung verbesserte sich in den nächsten Tagen)
- 3) geringe Funktion oder keine Funktion. Die Tiere starben in Urämie.

In einigen Fällen, in denen die Nieren eine gute Ausscheidungsfunktion zeigten, wurde nach sechs Stunden das Experiment abgebrochen und die Niere entnommen.

Diese Nieren wurden, wie auch in einem Experiment eine funktionslose Niere, zur Gefäßdarstellung nach einem besonderen Verfahren vorbereitet(46).

Nach Einbinden einer Kanüle in die Nierenarterie wurde die Niere noch einmal mit einer Ringer Lösung, der 1 ml Heparin zugesetzt war, blutleer gespült.

Die Gefäßdarstellung erfolgte mit einem aus drei Komponenten, die erst kurz vor der Füllung der Niere zusammengesetzt wurden, bestehenden Silikongummi (Mikrofil der Firma Canton Biomedical Products, USA). Der flüssige Kunststoff, der erst 15 Minuten nach Zusammenfügung der Komponenten polymerisiert, wurde in einen Schlauch aufgezogen. An das eine Ende des Schlauches wird die Nierenkanüle, an das andere Ende der arterielle Anschlußstutzen des Konservierungsgerätes geschlossen. Nun wird die Perfusionspumpe eingeschaltet und der Silikongummi in die Niere gedrückt.

Nach Füllung der Niere wurde der Nierenhilus ligiert, um einen Reflux von Silikongummi aus den Nierengefäßen zu vermeiden. Zur vollständigen Polymerisation des Kunststoffes wurde die Niere anschließend für einen Tag in physiologischer Kochsalzlösung bei einer Temperatur von 4°Celsius gelagert.

Anschließend wurde die Niere in ungefähr drei Millimeter dicke Scheiben zerschnitten; die Schnitte wurden in einer Alkoholreihe dehydriert und anschließend mit Salicylsäuremethylester gebleicht.

Die Dehydrierungsreihe - 25% Äthanol, 50% Äthanol, 5% Wasserstoffperoxid, 50% Äthanol, 75% Äthanol, 95% Äthanol, 100% Äthanol wurde in zwei-tägigem Rhythmus gewechselt. Kürzere Zeiten erwiesen sich als ungenügend, da für eine

genaue Beurteilung der Bilder alles Nierengewebe restlos aufgehellt sein muß. Falls sich noch Wasser im Gewebe befand, mußte die Dehydrierungsreihe noch einmal durchlaufen werden. Nach Aufhellung des Nierengewebes wurden die Nieren bei 25-facher Vergrößerung fotografiert (Abb. 9,10).

Ergebnisse:

In allen Versuchen fiel der ursprünglich eingestellte Perfusionsdruck initial ab. Etwa eine Stunde nach Perfusionsbeginn mußte der Druck auf das gewünschte Niveau eingeregelt werden. Nach Regulierung dieses Dauerperfusionsdruckes kam es zu keinen weiteren Veränderungen mehr.

Der pH änderte sich während der Perfusion so minimal, daß man von einem konstanten pH-Verlauf sprechen kann (Abb. 6). Der Mittelwert betrug für alle Nieren zusammen nach 24 Stunden Perfusion $7,25 \pm 0,13$, nach 72 Stunden $7,27 \pm 0,12$. Der pH-Verlauf der einzelnen Druckgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede (Abb. 6).

Alle Nieren zeigten eine im Verlauf gleichmäßige Enzymausschüttung (Abb. 5). Nach Anschluß an die Gefäße waren die Nieren rosig und gut durchblutet.

Die gemessenen Werte wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Perfusionsdaten und Transplantationsdaten.

Aus den Einzelversuchswerten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet und hieraus signifikante Beziehungen zwischen den einzelnen Druckgruppen untersucht.

Gruppe I

a) Perfusionsdaten:

Diese Gruppe enthält Nieren, die mit einem Perfusionsdruck, der zwischen 14 und 20 mmHg lag, perfundiert wurden (Tab. 1, 2). Der Mittelwert des initialen Perfusionsdruckes betrug $24 \pm 4,7$ mmHg, des Enddruckes $16,7 \pm 1,8$ mmHg. Die Amplitude bewegte sich zwischen systolisch 23 ± 4 mmHg und diastolisch 11 ± 2 mmHg. Auf diesen Perfusionsdruck bezog sich eine mittlere Durchflußrate von $51,2 \pm 17,1$ ml/min, der Durchfluß betrug $0,67 \pm 0,15$ ml/min/g Nierengewicht (Abb. 1). Der Gewichtsanstieg betrug $11,09 \pm 4,4\%$ des Nierenanfangsgewichtes (Abb. 3). Der renale Widerstand betrug im Mittel $25,6 \pm 5,1$ mmHg/ml/min/g Nierengewicht (Abb. 2).

Die Enzyausschüttung war gering. Auf einen LDH- Ausgangswert von $14,5 \pm 4,7$ bezog sich ein Endmittelwert von $104,9 \pm 68,5$; die Werte für die GOT betragen: Anfangsmittelwert $1,2 \pm 1$ und als Endmittelwert $8,4 \pm 6,4$. Die Einheit dieser Enzymaktivitäten war mU/ml (Abb. 5).

Der pH des Perfusates dieser Gruppe betrug im Anfangsmittelwert $7,06 \pm 0,09$ und im Endmittelwert $7,18 \pm 0,08$ (Abb. 6). Glukose, Eiweiß, Natrium, Kalium und Osmolalität wiesen in ihren Plasmakonzentrationen keine Änderung auf (Tab. 6). Die arterio-venöse Perfusatsauerstoffdifferenz betrug $18,8 \pm 5,7$ mmHg, der ein Sauerstoffverbrauch von $0,87 \pm 0,33$ $\mu\text{gO}_2/\text{g Nierengewicht}/\text{min}$ entsprach. Der Verlauf dieses Sauerstoffverbrauches war konstant (Abb. 4, 6).

b) Transplantationsdaten:

Die PAH- Sofortclearance dieser Gruppe betrug im Mittel $60,82 \pm 69,57$ ml/min, die Inulinsofortclearance $7,2 \pm 8,8$ ml/min (Abb. 8). Diese Gruppe wies alle drei Funktionskategorien auf, deren jeweiliger Anteil dargestellt ist (Abb. 7).

Gruppe II

a) Perfusionsdaten:

Die Nieren dieser Gruppe wurden mit einem Initialperfusionssdruck zwischen 30 und 34 mmHg perfundiert (Tab. 1, 2, 3). Der Mittelwert des Anfangsperfusionssdruckes lag bei $31,6 \pm 1,5$ mmHg, der Mittelwert des Enddruckes war $20,9 \pm 1,1$ mmHg. Die Amplitude war systolisch 25 ± 5 mmHg und diastolisch 12 ± 1 mmHg.

Aus diesem Perfusionsdruck resultiert eine mittlere Durchflußrate von $67,1 \pm 12,2$ ml/min, der Durchfluß pro Gramm Nierengewicht betrug $0,79 \pm 0,2$ ml/min (Abb. 1).

Der renale Widerstand betrug im Mittel $28,2 \pm 7,9$ mmHg/ml/min/g Nierengewicht (Abb. 2). Es wurde ein renaler Gewichtsanstieg von $8,75 \pm 5,8\%$ des Ausgangsgewichtes festgestellt (Abb. 3).

Die Enzymausschüttung war gering: Bei einem LDH- Ausgangswert von $12,8 \pm 4$ mU/ml war der Endmittelwert $232 \pm 181,7$ mU/ml (Abb. 5, Tab. 4).

Die entsprechenden Werte für die GOT betrugen $0,5 \pm 0,9$ mU/ml und als Endmittelwert $12,9 \pm 10,3$ mU/ml (Abb. 5). Der Anstieg dieser Enzymaktivitäten war kontinuierlich (Abb. 5).

Der pH- Verlauf war konstant. Auf einen Ausgangsmittelwert von $7,12 \pm 0,1$ folgte ein Endmittelwert von $7,3 \pm 0,13$ (Abb. 6).

Glukose, Eiweiß, Natrium, Kalium und Osmolalität wiesen unbedeutende Änderungen auf (Tab. 6).

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz betrug $20 \pm 3,7$ mmHg, als Sauerstoffverbrauch wurde $1,15 \pm 0,18$ ugO₂/g Nierengewicht/min errechnet. Der Sauerstoffverbrauch war konstant (Abb. 4,6).

b) Transplantationsdaten:

Die PAH- Sofortclearance dieser Gruppe betrug im Mittel $95,83 \pm 81,53$ ml/min, die Inulinsofortclearance war $21,24 \pm 15,17$ ml/min (Abb. 8).

Diese Druckgruppe wies überwiegend Nieren mit ausreichender Sofortfunktion auf. Den Rest stellten Nieren mit leicht verzögerter Funktionsaufnahme dar (Abb. 7).

Gruppe III

a) Perfusionsdaten:

Der Anfangsperfusionsdruck der Nieren dieser Gruppe lag zwischen 41 und 52 mmHg. Der Mittelwert dieses initialen Perfusionsdruckes betrug $46,3 \pm 3,3$ mmHg (Tab. 3). Nach dem Druckabfall lag der mittlere Perfusionsdruck bei $42,9 \pm 3,2$ mmHg. Die Amplitude dieses Druckes war systolisch 52 ± 2 mmHg und diastolisch 26 ± 2 mmHg.

Perfundiert wurden diese Nieren (Tab. 3,1) mit einer mittleren Durchflußrate von $174,3 \pm 28,1$ ml/min. Der Durchfluß pro Gramm Nierengewicht betrug in der Minute $2,07 \pm 0,45$ ml.

der renale Widerstand der Nieren dieser Gruppe betrug $22,1 \pm 3,7$ mmHg/ml/min/g Nierengewicht (Abb. 2, Tab.3). Es wurde ein Gewichtsanstieg von $28,2 \pm 11,3\%$ des Ausgangsgewichtes festgestellt (Abb.3).

Es konnte eine geringe Enzymausschüttung gemessen werden. Bei einem Ausgangsmittelwert der LDH von $10,9 \pm 2,8$ mU/ml war der Endmittelwert $178,9 \pm 137,7$ mU/ml. Die entsprechenden Werte für die GOT lagen bei $0,2 \pm 0,6$ mU/ml und als Endmittelwert $11,5 \pm 7,9$ mU/ml (Tab.4). Der Anstieg dieser Enzymaktivitäten wies keine Unregelmäßigkeiten auf (Abb. 5).

Der pH-Verlauf war kontinuierlich (Abb.6). Einem Anfangsmittelwert von $7,05 \pm 0,05$ folgte ein Endwert von $7,35 \pm 0,09$. Unbedeutend waren die Änderungen der Perfusatkonzentrationen von Glukose, Eiweiß, Natrium, Kalium und Osmolalität (Tab.6).

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz betrug $7,4 \pm 2,6$ mmHg, der Sauerstoffverbrauch der Nieren im Mittel $1,06 \pm 0,32$ $\mu\text{gO}_2/\text{g}$ Nierengewicht/min (Abb.4,6).

b) Transplantationsdaten:

Im Mittel betrug die PAH- Sofortclearance aller dieser Nieren $42,17 \pm 44,42$ ml/min, die Inulin- Clearance war $8,76 \pm 8,52$ ml/min (Abb.8). Alle drei Funktionskategorien waren in dieser Druckgruppe vertreten. Ihr jeweiliger Anteil ist dargestellt (Abb.7).

Gruppe IV

a) Perfusionsdaten:

Der Initialperfusionsdruck dieser Nieren (Tab.1,3) lag zwischen 47 und 60 mmHg. Hieraus ergab sich ein mittlerer Druck von $53 \pm 5,7$ mmHg, der Dauerperfusionsdruck lag im Mittel bei $51,3 \pm 3,2$ mmHg.

Die Druckamplitude betrug systolisch 80 ± 3 mmHg und diastolisch $28 \pm 3,2$ mmHg.

Es wurde eine mittlere Durchflußrate von $190 \pm 66,4$ ml/min erzielt, der Durchfluß pro Gramm Nierengewicht betrug $2,24 \pm 0,85$ ml/min (Abb.1).

Der renale Widerstand dieser Nieren betrug im Mittel $25,6 \pm 9,8$ mmHg/ml/min/g Nierengewicht (Abb.2, Tab.3). Ein Gewichtsanstieg von $35,8 \pm 13,8\%$ des Nierengewichtes wurde vermerkt (Abb.3).

Der mittlere pH war am Anfang $7,03 \pm 0,06$, am Ende $7,29 \pm 0,13$ (Abb.6).

Der Enzymanstieg erfolgte gleichmäßig (Abb.5). Der Ausgangsmittelwert der LDH betrug 10 ± 0 mU/ml, der Endwert lag bei $382,5 \pm 319$ mU/ml. Für die GOT lagen die Werte bei $0,5 \pm 1$, und am Ende im Mittel bei $31,3 \pm 33$ mU/ml (Abb.5, Tab.5).

Unbedeutende Änderungen der Konzentrationen an Glukose, Eiweiß, Natrium, Kalium und Osmolalität wurden vermerkt. Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz lag im Mittel bei $5,1 \pm 2,8$ mmHg, der Sauerstoffverbrauch der Niere lag bei $0,75 \pm 0,26$ μgO_2 /min/g Nierengewicht (Abb.4,6).

b) Transplantationsdaten:

Die PAH- Sofortclearance dieser Nieren lag im Mittel bei $19,68 \pm 18,47$ ml/min, die Inulinclearance war im Mittel $1,75 \pm 1,82$ ml/min (Abb.8, Tab.8). Die Funktionsaufnahme war auf alle drei Funktionskategorien verteilt (Abb.7).

Gruppe V

a) Perfusionsdaten:

Initial perfundiert wurden diese Nieren (Tab.1,3) mit Drucken zwischen 60 und 64 mmHg, denen ein mittlerer Perfusionsdruck von $62 \pm 2,3$ mmHg entsprach. Der Endperfusionsdruck lag im Mittel bei $61,5 \pm 5,3$ mmHg (Tab.3).

Die Druckamplitude setzte sich zusammen aus systolisch 88 ± 4 mmHg und diastolisch 40 ± 6 mmHg.

Die Durchflußrate dieser Nieren lag bei $234,5 \pm 123,4$ ml/min, der daraus folgende Durchfluß pro Gramm Nierengewebe betrug in der Minute $2,87 \pm 1,43$ ml (Abb.1).

Der renale Widerstand der Nieren war $26,8 \pm 15,3$ mmHg/ml/min/g Nierengewicht (Abb.2).

Es war ein Gewichtsanstieg von $29,4 \pm 7,8\%$ des Ausgangsgewichtes zu verzeichnen (Abb.3).

Die sehr unterschiedliche Enzymausschüttung betrug bei einem LDH Ausgangsmittelwert von $12,3 \pm 4,5$ mU/ml am Ende $358,3 \pm 367,1$ mU/ml (Abb.5, Tab.5). Die der GOT entsprechenden Werte betrugen am Anfang im Mittel 0,0 und am Ende $26,3 \pm 27,3$ mU/ml (Abb.5).

Der mittlere pH dieser Nieren betrug am Anfang $7,09 \pm 0,06$ und am Ende $7,31 \pm 0,15$ (Abb.6).

Nicht entscheidend waren die Änderungen der Perfusatkonzentrationen an Glukose, Eiweiß, Natrium, Kalium und Osmolalität (Tab.6).

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz betrug $6,1 \pm 0,6$ mmHg, die Sauerstoffausschöpfung lag bei $1,06 \pm 0,26$ $\mu\text{gO}_2/\text{min/g}$ Nierengewicht (Abb.4,6).

b) Transplantationsdaten:

Im Mittel lag die PAH- Sofortclearance dieser Nieren bei $8,3 \pm 5,64$ ml/min, die Inulin- Clearance bei $1,69 \pm 2,25$ ml/min (Abb.8, Tab.8).

Sämtliche Nieren dieser Gruppe fielen in die Kategorie funktionsunfähiger Nieren (Abb.7).

Diskussion

Versuchsbedingungen:

Verschiedene Perfusionsdrucke können in ihrer Auswirkung auf das Versuchsergebnis nur dann exakt gegeneinander abgewogen werden, wenn die übrigen Versuchsbedingungen immer identisch sind.

Daher mußten eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden.

- 1) der Aufbau des Konservierungssystems und die Oberflächenbeschaffenheit von Teilen, die mit dem Perfusat in Berührung kommen.
- 2) Die Art des Perfusates, seine genaue Zusammensetzung (Elektrolytgehalt, Eiweiß, Glukose) und Menge (41,42, 43,44,22,19).
- 3) Die Perfusattemperatur und die arterielle Sauerstoffkonzentration im Perfusat.
- 4) Der Zustand der Niere vor der Perfusion (Vorschädigung der Niere durch unterschiedliche Dauer von warmer und kalter Ischämie, eventuelle Nierenkrankheiten, mechanische Traumatisierung, vollständiger Wash-out von Blutbestandteilen)
- 5) Gleiche Konservierungszeiten.
- 6) Operationszeit und -technik, Anästhesie (Kreislaufüberwachung, Diuretikagabe, Infusionstherapie).
- 7) Ausgewähltes, hochwertiges und stets gleichbleibendes Versuchstiergut.
- 8) Optimale postoperative Versorgung der Tiere nach Nephrektomie und Transplantation.

Durch weitgehende Standardisierung konnte immer von identischen Versuchsbedingungen ausgegangen werden.

- 1) Zu unseren Versuchen wurde stets nur ein Konservierungsgerät vom Typ Belzer LI 400 verwendet, das in regelmäßigen Abständen gewartet wurde.

Das Perfusionssystem bestand zur Vermeidung von Denaturierungen des Perfusateiweißes weitgehend aus inertem Material (rostfreier Stahl, Teflon, Glas), ständig aus einer Zusammensetzung gleicher Teile (Kugelfangpumpe, Silikongummischläuche in stets gleichbleibender Länge mit gleichen Durchmessern, Membranoxxygenator, Perfusatreservoirs, Blasenfalle und Organschalen, Dünnschichtkühlung).

- 2) Für alle Versuche wurde ein eigenes standardisiertes Perfusat verwendet, das nach einem gleichbleibendem Schema in immer dem gleichen Gefäß angesetzt wurde. Es wurde durchgehend eine einheitliche Perfusatmenge von 865 ml verwendet.
Das angesetzte Perfusat wurde bis Versuchsbeginn maximal über 2 Stunden bei 4°Celsius im Kühlschrank gelagert.
- 3) Alle Konservierungsversuche wurden bei einheitlicher Hypothermie von 7°Celsius durchgeführt. Mit Hilfe eines sich selbst regelnden Thermostaten konnte über die gesamte Versuchsdauer eine konstante Temperatur garantiert werden. In sämtlichen Experimenten wurde das Perfusat durch eine Luftpumpe mit einer konstanten Minutenleistung aufgesättigt, so daß eine konstante Sauerstoffsättigung erreicht wurde (48). Ein Abfall der Oxygenierungsleistung des Membranoxxygenators wurde durch regelmäßigen Austausch vermieden.
- 4) Eine Niere eines Spendertieres wurde nach einem standardisierten Verfahren entnommen und konserviert. Nach der Konservierung wurde die Niere nach gleichbleibendem Schema transplantiert und in gleicher Sitzung die kontralaterale Nephrektomie durchgeführt.
Zu den Versuchen wurden nur Spendertiere zugelassen, die sich in gutem Zustand befanden.

Durch diese Anordnung war es möglich, den Perfusionsdruck als einzigen Parameter zuzulassen.

I. Perfusionsdruck

Die hypotherme Dauerperfusion mit pulsierendem Perfusionsdruck galt als geeignetes Verfahren der maschinellen Dauerkonservierung(10,11,12,15,95). Allerdings sind die in der Literatur beschriebenen Versuchsanordnungen widersprüchlich und deshalb schlecht miteinander vergleichbar. Es werden unterschiedliche Perfusionsdrucke, Pulsamplituden, Temperaturbereiche, Perfusionsmedien und Konservierungszeiten angegeben(10,95,85,86,84,78,35).

Trotzdem erscheinen die Ergebnisse anderer Untersucher als Grundlage für eine Diskussion wichtig, um unsere Ergebnisse nach allen Seiten abzugrenzen.

Belzer versuchte den optimalen Perfusionsdruck mit 60 mmHg(8,9,10,15,16) systolisch festzulegen, bei einer Schlagfrequenz von ca. 60 Schlägen in der Minute.

Er befand sich damit knapp an der Grenze der Autoregulation(25,26,27,28,67,68,69), Hunde, deren Nieren er über einen Zeitraum von 72 Stunden konservierte, wiesen nach Transplantation noch über einen längeren Zeitraum erhöhte Blutharnstoffwerte auf. Eine histologische Untersuchung von Nierengewebsschnitten sechs Wochen nach Transplantation zeigte immer noch eine erhebliche ödematöse Vergrößerung der Tubuluszellen(16).

In speziellen Untersuchungen mit Streifen von Aortenintima(16) stellte er fest, daß die schweren Schäden am Endothel, die den Erfolg der Perfusion mitbestimmen, auf Wanddefekte zurückgeführt werden können, die durch Stoffwechselstörungen, verursacht durch eine Kältesensitivität der K-Na-ATPase, hervorgerufen werden.

In Belzers Untersuchungen an Aortenintima(16) zeigt dieses Enzym einen völligen Aktivitätsverlust bei 10°Celsius, so daß es zu Verschiebungen in der Kalium und Natrium Bilanz der Endothelzellen kommt. Dies führt zu Turgor- und Potentialveränderungen und hat damit einen Einfluß auf die

Vitalität der Endothelzelle.

Während frühere Untersuchungen ergeben haben, daß die Aktivität der K-Na-ATPase des Nierenparenchyms bei 10°Celsius nur geringe Abnahme erfährt(16), glaubt Belzer das Verhalten der Aortenintima als repräsentativ für die Nierengefäßendothelien. Unter dieser Voraussetzung stellt wahrscheinlich ein hoher pulsierender Perfusionsdruck mit einer großen Pulsamplitude durch die durch ihn verbundene pulsierende Wanddehnung einen traumatisierenden Faktor für das Nierengefäßendothel dar(16,17).

Abouna(2) versuchte mit kryopräzipitiertem Plasma Nieren maschinell zu konservieren und verwendete bei pulsierender Perfusionsart systolische Drucke von 65 - 75 mmHg. Bei einer Konservierungszeit von 24 Stunden und einer Temperatur von 12°Celsius verzeichnete er ausschließlich erfolgreich konservierte Nieren nach Reimplantation.

Sämtliche Nieren jedoch, die über einen Zeitraum von 72 Stunden pulsierend perfundiert wurden, wiesen eine starke Gewichtszunahme auf. Diese Nieren zeigten nach Implantation keine Urinproduktion. Von 4 konservierten Nieren nahmen drei ihre Funktion nie auf, die Versuchstiere starben in Urämie. Nur eine Niere begann mit verzögerter Urinproduktion, zeigte jedoch eine stark beeinträchtigte Nierenfunktion. Das Versuchstier wies 28 Tage nach Transplantation der Niere immer noch ein Serumkreatinin von 3,6 auf.

Diese schlechten Versuchsergebnisse versuchte Abouna einmal auf die Endothelschädigung durch die pulsierende Wanddehnung durch die pulsierende Perfusion zurückzuführen, andererseits auf die Hemmung wichtiger Stoffwechselprozesse durch die Anhäufung toxischer Stoffwechselmetaboliten, insbesondere Ammoniak, und drittens in einem Mangel an angebotenem energiereichen Substrat.

Dougherty(29) stellte bei Perfusion von Hundenieren mit Hundeblut bei Verwendung von pulsierendem Perfusionsdruck

von 100 mmHg eine starke Erhöhung des renalen Widerstandes und Enddurchflußraten von 0,1 - 0,25 ml/min fest. Alle Nieren nahmen nach Transplantation ihre Funktion nicht auf, obwohl die Nieren nur über vier Stunden konserviert worden waren.

In Silikonperfusionen(Abb.9,10), wie sie auch von Grundmann(46) durchgeführt wurden, zeigte sich ein Verschwinden der normalen Durchströmungsverteilung der Niere, die in den subcapsulären Gebieten begann und zu einer erheblichen Minderperfusion der Nierenrinde führte.

Woods(101,102,103) konnte Nieren hypotherm pulsierend mit hohen Perfusionsdrucken erfolgreich maschinell konservieren und dabei lange Konservierungszeiten von 72 - 128 Stunden ohne Durchführung eines Perfusataustausches erreichen. Woods wies auf die von Belzer(14,15) und Mandelbaum(77) betonte Notwendigkeit pulsierenden Druckes hin. Auch Woods(101,102) verwendete kein Humanalbumin, sondern kryopräzipitiertes Hundeplasma.

Pulsierender Druck von 60 mmHg wurde auch von Santiago-Delpin(90,91) verwendet, der Nieren mit Hundeplasma über 24 Stunden maschinell perfundierte. Er untersuchte verschiedene Perfusionsmöglichkeiten und erhielt in seinen Versuchen mit LI 400 und einem Perfusionsdruck von 60 mmHg nur Nieren mit verzögerter Funktionsaufnahme. Delpin gibt bereits einen erstrebenswerten Durchfluß von 0,75 - 1 ml/min/g Nierengewicht als optimale Durchströmung an. Nicht richtungsweisend scheinen die Untersuchungen von Benjamin(17) zu sein, der Nieren mit 40 mmHg erfolgreich perfundierte, jedoch nur über einen Zeitraum von vier Stunden.

Auch Humphries(58,59,60), der mit systolischen Drucken von 110 mmHg arbeitete, erhielt keine überzeugenden Ergebnisse. Das Verhältnis von Nieren mit ausreichender Funktion zu Nieren ohne Funktion war 3:4.

Fast alle Untersucher haben bei ihren Perfusionsversuchen als Perfusionsmedium kryopräzipitiertes Hundeplasma verwendet, das in seinen Eigenschaften weitgehend der von uns verwendeten Humanalbuminlösung ähnlich ist. Keiner der Untersucher konnte jedoch weder über kurze Konservierungszeiten noch über 72 Stunden überzeugend darlegen, daß Nieren bei hypothermer pulsierender Dauerperfusion mit hohen Perfusionsdrücken perfundiert werden müssen, in Anlehnung an die physiologischen Gegebenheiten in vivo.

Grundsätzlich mußte deshalb bei der Bemühung, durch schonende Perfusion die Konservierungszeit und die Perfusionsqualität von konservierten Nieren zu steigern, auch an eine Senkung des Perfusionsdruckes gedacht werden.

Alexander(3) perfundierte Nieren pulsierend mit Drücken von 30/20 mmHg erfolgreich über 24 Stunden und lag mit einer Durchströmungsrate von 1 ml/min/g Nierengewicht im Bereich, der von Santiago-Delpin(90,91) für die pulsierende und von Grundmann(42) für die nichtpulsierende Perfusion unter Hypothermie von 8°Celsius empfohlen wurde.

Den hervorragenden Ergebnissen nichtpulsierender Perfusion mit einem Perfusionsdruck von 20 mmHg, wobei ein renaler Durchfluß von 1,04 ml/min/g Nierengewicht erreicht wurde, konnte der pulsierende Druck mit einer Durchströmungsrate von 1,37 ml/min/g Nierengewicht bei 30 mmHg Mitteldruck gleichgesetzt werden(42).

Unter Durchführung eines Perfusataustausches konnte Grundmann(41) bei Verwendung niederer pulsierender Drucke Nieren selbst über einen Zeitraum von 96 Stunden erfolgreich konservieren. Die Verwendung sehr niederer Perfusionsdrucke erwies sich als unzuverlässig(75,76), da hier nur sehr niedere Durchflußraten erzielt wurden. Man führt dies darauf zurück, daß der Nierenperfusionsdruck einen gewissen Kapillareröffnungsdruck(54) zu überwinden hat und zudem noch den renalen Gewebedruck, der vom Perfusionsmedium abhängig ist und bei Perfusion mit Plasma 2,9 mmHg(54)

beträgt.

Auch in unseren Versuchen hatten wir bei einem mittleren Perfusionsdruck von 16,7 mmHg, bei dem eine mittlere Durchströmung von 0,67 ml/min/g Nierengewicht erzielt wurde, zwar einen guten Anteil an ausreichender Sofortfunktion, jedoch immerhin 50% avitale Nieren(Abb.7).

Während es sich herausstellte, daß es möglich ist, Nieren hypotherm maschinell mit sehr verschiedenen Perfusionsdrucken über unterschiedliche Zeiträume zu perfundieren, waren unsere Überlegungen grundsätzlich davon ausgegangen, die geeignete Durchströmungsrate zu finden, mit der das Verfahren in klinische Anwendung gebracht werden könnte. Dazu ist eine Perfusion nötig, bei der eine maximale Erfolgsquote gewährleistet wird.

Die Anwendung hoher pulsierender Perfusionsdrücke in der Hundenierenkonservierung hat oft einen verzögerten Funktionsbeginn der Nieren mit Normalisierung des Serumkreatinins erst nach Wochen zur Folge gehabt und in der Humanierenkonservierung oft mehrere postoperative Dialysen nötig gemacht(13).

Gerade wegen der unterschiedlichen Funktionsaufnahme der konservierten Nieren ist es schwer, die Erfolge der meisten Untersucher miteinander zu vergleichen, um zu entscheiden, welcher Perfusionsdruck bei pulsierender Perfusion die beste Voraussetzung für eine optimale Konservierung der Niere bietet.

Diese Entscheidung verlangt die Herstellung einer Beziehung zwischen Funktionsergebnis der Niere nach Transplantation und Änderung des Perfusionsverhaltens der Niere während der Konservierungszeit.

Unter normothermen Bedingungen wird die Rinde von 80%, das Mark von 20% des renalen Plasmastroms durchströmt(26, 27,28). Grundmann(46) und Dougherty(29) konnten durch Injektion von Silikongummi in die Nierengefäße zeigen, daß es bei der hypotherm perfundierten Niere zu einer

Umverteilung des renalen Plasmastroms kommt. Mit zunehmender Konservierungsdauer kam es zu einer Abnahme der Rindenperfusion und einer Mehrperfusion des Nierenmarks, bis nach 24 Stunden Perfusion keine weitere Umverteilung mehr festgestellt werden konnte.

Grundmann(46) stellte fest, daß Nieren, die über einen Zeitraum von 48 - 72 Stunden mit nichtpulsierender Perfusion und einem Druck von 18 mmHg und pulsierender Perfusion und einem Druck von 30 mmHg perfundiert wurden, nach diesem Zeitraum weitgehend das gleiche Verteilungsmuster zeigten mit guter Rindenfüllung.

Entsprechend den Untersuchungen von Dougherty(29) haben wir durch Silikonfüllung normothermer Nieren sechs Stunden nach Transplantation eine Durchströmungsverteilung gefunden, die sehr gut mit dem Funktionszustand der Nieren nach Transplantation korrelierte. So fanden wir bei Nieren, die mit einem Mitteldruck von 20 mmHg perfundiert waren, stets eine gute Rindenfüllung(Abb.10) nach 72 Stunden Konservierungszeit mit ausreichender Sofortfunktion, während wir bei Nieren, die mit Mitteldrücken von 60 mmHg perfundiert worden waren, eine starke Abnahme der Rindenperfusion fanden, oft mit Ausfall ganzer Rindenbezirke (Abb.9). Die Durchströmungsverteilung unserer Nieren erscheint damit exakt als Ausdruck der Sofortfunktion nach Transplantation.

Diese Feststellung läßt den Schluß zu, daß hohe pulsierende Perfusionsdrücke für die dargestellte Umverteilung des renalen Plasmastromes in den ersten 24 Stunden der Perfusion verantwortlich sind. Niedere Perfusionsdrücke scheinen nur eine geringgradige Umverteilung zu bewirken. So erhielt Grundmann(42) bei Perfusion von Nieren mit pulsierendem Druck von 30 mmHg über einen Zeitraum von 48 Stunden einen hohen Anteil an ausreichender Sofortfunktion sechs Stunden nach Transplantation.

Dieses Ergebnis gestattet in Verbindung mit unseren Versuchen die Folgerung, daß auf Grund der von uns festgestellten Beziehung zwischen Perfusionsdruck und Durchströmungsrate (lineare Abhängigkeit) die Größe des renalen Plasmastromes den Erfolg der Langzeitkonservierung beeinflusst.

Bei einem Perfusionsdruck von 20 mmHg wurde bei uns eine Durchströmungsrate von $0,8 \pm 0,2$ ml/min/g Nierengewicht erreicht. Diese Durchströmungsrate liegt damit in der gleichen Größenordnung, wie sie bei nichtpulsierender Perfusion als optimal galt (42) und wie sie Santiago-Delpin (90,91) als ausreichend für die Perfusion mit pulsierenden Perfusionsdrücken erachtete. Diese Durchflußrate scheint damit offensichtlich ausreichend, um die Nierenrinde bei pulsierender Perfusion ausreichend zu perfundieren.

Höhere Perfusionsdrucke, wie sie in unseren Versuchen in den Gruppen III, IV und V verwendet wurden, oder niedrigere Drucke wie in Gruppe I, scheinen das Konservierungsergebnis negativ zu beeinflussen.

II. Renaler Widerstand

In den Versuchen, die wir zur Ermittlung der optimalen Durchströmungsrate bei pulsierend hypotherm perfundierten Nieren durchführten, lagen die verwendeten Drucke außerhalb und im unteren Autoregulationsbereich.

Durch den linearen Verlauf von Druck und Durchströmung (Abb.1) entfallen zur Untersuchung der Frage der Durchströmungs- und Widerstandsregulation der hypotherm perfundierten Niere alle Prozesse, die über einen Rückkopplungsmechanismus durch Registrierung der Na^+ - Ionen Konzentration im proximalen Tubulus durch die macula densa mit Regulation des Angiotensin Mechanismus eine Änderung des renalen Widerstandsverhaltens bewirken(98).

Innerhalb dieses Autoregulationsbereiches wurde eine konstante Nierendurchflußrate festgestellt, wobei eine Druckerhöhung durch kompensatorische Widerstandserhöhung keine Durchflußerhöhung mit sich brachte(28,67,68,69).

Da wir auf Grund der linearen Beziehung zwischen Druck und Durchströmung schließen können(Abb.1), daß die Niere in dem von uns untersuchten Druckbereich nicht der Autoregulation unterworfen ist, müssen wir für Änderungen der Durchströmung, des Druckes und des Widerstandes Kräfte verantwortlich machen, die von Autoregulationsmechanismen unabhängig sind.

In früheren Untersuchungen wurde von einem Anstieg des Perfusionsdruckes bei volumenkonstant arbeitenden Pumpen berichtet als Folge eines Anstieges des renalen Widerstandes(38,43). In diesen Fällen war der Widerstandsanstieg stets verbunden mit einer starken Ausschüttung der Enzyme LDH und GOT. Die Parenchymschädigung hatte eine Vitalitätsabnahme des konservierten Organs zur Folge.

Ähnliche Widerstandsveränderungen wurden in unseren Versuchen nach dem initialen Druckabfall durch Lösung der Vasospasmen und Einregulierung des Dauerperfusionsdruckes nicht beobachtet. Durch optimale standardisierte Versuchsbedin-

gungen und Verwendung einer Perfusatsmenge von 0,865 Liter wurden die von uns konservierten Nieren durch keinen der verschiedenen Perfusionsdrucke so stark geschädigt, daß es während der Konservierungszeit durch irreversible Parenchymschäden zum Organverlust kam.

McNay(81) fand bei Untersuchungen an der normothermen demervierten Niere in vitro bei normalem arteriellen Druck von 134 mmHg einen renalen Widerstand von 42,1 und bei Drucksenkung an die untere Autoregulationsgrenze bei 77 mmHg einen renalen Widerstand von 25,1. Er stellte dabei fest, daß die Durchströmung der äußersten Rindenschicht von 34,2% auf 24,1% abnahm und die der innersten Markschichten von 6,9% auf 10,2% zunahm.

Der Flow lag in beiden Fällen bei 3,2 ml/min/g Nierengewicht und war damit konstant geblieben.

Bei Druckversuchen an der normothermen Niere stellte Abe (1) ebenfalls bei Verwendung von Drucken von 37 - 75 mmHg renale Widerstände im Bereich von 23 - 25 fest.

Benjamin und Sell(17) stellten eine Abhängigkeit des renalen Widerstandes von der Perfusattemperatur fest.

Bei 25°Celsius und einem Druck von 61 mmHg betrug der renale Widerstand 29, bei 5°Celsius und einem Druck von 40 mmHg war er 35. Es wurde dabei ein Abfall der Durchströmungsrate um 50% gegenüber der Perfusion mit 25°Celsius verzeichnet bei gleichbleibenden systolischen Drucken um 70 - 80 mmHg. Benjamin(17) führt diese Widerstandszunahme wie auch Levy(73) auf Viskositätsänderungen und Vasokonstriktionen im Arteriolenbereich zurück.

Hierzu beschrieb Bayliss(7) eine autogene Konstriktion der Gefäßmuskularis durch pulsierende Wanddehnung(Bayliss-Effekt). Wahrscheinlich wird dabei die Reizschwelle für pulsierende Wanddehnungsreize durch Veränderung des Ionentransportes an den Membranen überschritten und die Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur ausgelöst(50, 98). Eine Erhöhung des Druckes bringt damit keine Ver-

stärkung der Konstriktion mit sich. Diese Vorgänge scheinen zur Erklärung unserer Versuchsergebnisse ausschlaggebend zu sein.

Wir fanden eine lineare Beziehung zwischen Nierenperfu-sionsdruck und Nierendurchströmung entsprechend der Formel: $y = 0,052x + 0,22$ (Abb.1). Damit ergab sich der konstante renale Widerstand von 25 (Abb.2), der genau auch in der Größenordnung der von Abe(1) und Benjamin(17) gefundenen Widerstände liegt.

Zwischen den Gruppen ergaben sich im Widerstandsverhalten keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse von Kramer und Thureau(67,68,69,99) über die lineare Beziehung zwischen Druck und Durchströmung für normotherme Nieren perfundiert mit pulsierendem Druck außerhalb des Autoregulationsbereiches, scheinen auch für die in Hypothermie von 8°Celsius pulsierend perfundierte Niere selbst im unteren Autoregulationsbereich Gültigkeit zu besitzen.

III. Ödembildung

Bei der maschinellen hypothermen Perfusion von Nieren ist eine gewisse Gewichtszunahme durch Entwicklung von zellulärem und interstitiellem Ödem von allen Untersuchern gefunden worden. Mehrere Gründe sind hierfür zu nennen.

- a) Hypothermie: Sie unterdrückt durch Stoffwechselreduktion auch den normalen Kationentransport an der Zellmembran und stört damit das Fließgleichgewicht der Elektrolyte an der Membran(16,17,79). Diese Störung führt zu einer passiven Diffusion der Elektrolyte entlang ihrer Konzentrationsgradienten durch die Zellmembran (100). Während die Nierenparenchymzelle von dieser Störung nicht wesentlich betroffen wird, da die Aktivität der K-Na-ATPase der Parenchymzelle weitgehend erhalten bleibt(16), erstreckt sich diese Störung nach Belzer(16) hauptsächlich auf die Nierengefäßendothelien. Durch die an deren Membranen entstehenden Elektrolytstörungen wird Wasser in isotoner Lösung mitgezogen(64). Die hierbei entstehende isotone Schwellung der Zellen, auch osmotische Nephrose genannt, kann zur Zerstörung der Zelle führen.
- b) Durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität unter Hypoxie(52) kann es zu Austritten von Eiweiß und Elektrolyten aus dem Gefäßbett und damit zur Erhöhung des onkotischen Druckes im Interstitium kommen. Die nachfolgende Diffusion von Wasser ins Interstitium führt zur Bildung eines interstitiellen Ödems.
- c) Durch direkte toxische Membranschädigung durch angelaufene Stoffwechselmetaboliten(2) oder mechanische Endothelschädigung kann es während der Perfusion zu Austritten von Flüssigkeit ins Interstitium kommen.

Die etwa durch diese Faktoren verursachten Gewichtsanstiege pulsierend perfundierter Nieren werden sehr unterschiedlich angegeben, liegen aber meist über 10% des Ausgangs-

gewichtetes.

Belzer fand 30% Anstiege des Natriums und 27% Zunahmen des Gewebswassers(16), Alexander(3) bei Verwendung niedrigerer Perfusionsdrucke Zunahmen des Ausgangsgewichtes um 14%.

Bei einem Perfusionsdruck von 30 mmHg stellte Grundmann(42) einen einen Gewichtsanstieg von 9,7% fest. In unseren Versuchen fanden wir unterschiedliche Gewichtsanstiege in den verschiedenen Gruppen, wobei die Gruppe II mit einem Perfusionsdruck von 20 mmHg eine Gewichtszunahme von 8,75% und damit den niedrigsten Wert zeigte. (Abb.3). Alle anderen Gruppen zeigten deutlich höhere Anstiege und korrelieren in ihrem Funktionsverhalten (Abb.8,7) deutlich mit dem Ausmaß ausgefallener Parenchymbezirke.

In allen unseren Versuchen wurde ein Perfusat verwendet (43,44,45,47,48,39,40,41), das mit Natriumkonzentrationen von 140 mval/l(Tab.6), einer Osmolalität von 330 mOsm/kg und Perfusateiweißkonzentrationen von 6 g% optimale Voraussetzungen gegen die Entstehung eines Konservierungsödems bot.

Dieses Perfusat war mit der Zielsetzung entwickelt worden, in der klinischen Anwendung möglichst unproblematisch und kostensparend zu sein. Bei niederen Perfusionsdrücken von 20 - 30 mmHg konnte Grundmann(42) unter Verwendung dieses Perfusates mittlere Gewichtsanstiege von 9% verzeichnen, wobei in diesem Bereich der onkotische Druck des Perfusates und der hydrostatische Druck sich das Gleichgewicht zu halten scheinen. Durch Erhöhung des hydrostatischen Druckes bei Verwendung hoher Perfusionsdrucke kam es daher, abgesehen von der traumatisierenden Wirkung hoher Perfusionsdrucke auf das Kapillarendothel, zu einem Überwiegen des hydrostatischen Druckes über den onkotischen und Gewebdruck und da mit zu einer Filtration von isotoner Flüssigkeit ins Interstitium.

Dieser Gewichtsanstieg könnte zum Teil durch Erhöhung der Eiweißkonzentration im Perfusat gesenkt werden, was jedoch zu einer Erhöhung der Viskosität führen würde und zudem das Perfusat verteuern würde.

Nach Baer(4) führt hoher Perfusionsdruck zu einer Störung der Reabsorption von Wasser und Elektrolyten ins renale Gefäßbett, so daß es zu einem peritubulären Ödem kommt. Die daraus folgende Erhöhung des renalen Gewebedruckes führt nach Hinshaw(54) und Leaf(71,72) zu einer Kompression der Kapillaren. Daraus nun folgt ein Anstieg des renalen Widerstandes und eine Minderperfusion des Gewebes mit folgendem Funktionsabfall nach Transplantation.

Wir konnten jedoch auch bei niederen Perfusionsdrucken von 14 - 17 mmHg höhere Gewichtsanstiege (Abb.3) verzeichnen als bei Perfusion mit 20 mmHg Druck. Wahrscheinlich gerät der Perfusionsdruck hier in einen Grenzbereich, wo der kapilläre Durchfluß teilweise nicht mehr ausreicht, um die Strombahn offen zu halten. Es kommt daher zu einer Minderperfusion der Rinde mit Minderversorgung an Substrat und Sauerstoff und zu einem erschwerten Abtransport von Metaboliten. Die sich ergebende Endothelschädigung begünstigt die Entwicklung eines interstitiellen Ödems. Diese Endothelschädigung führt auch zu einer Schwellung der Glomerulumkapillaren(18), so daß es nach Transplantation zu einem Anhaften der Erythrozyten an den Membranen kommt(89). Die Kapillaren werden damit undurchgängig und es kommt zu einer Störung der Ausscheidungsfunktion des konservierten Organs(30,31).

Diese Feststellung schien sich auch in unseren Versuchen zu bewahrheiten. Je schlechter die Funktionsaufnahme der konservierten Nieren nach Transplantation war (Tab.7,8, Abb.7,8), desto größer war die durchschnittliche Gewichtszunahme der betreffenden Gruppe (Abb.3).

Die Unterschiede in der prozentualen Gewichtszunahme der Nieren waren zwischen den einzelnen Gruppen hochsignifi-

kant($p < 0,005$).

Eine Gegenüberstellung der Gewichtszunahmen von Nieren mit ausreichender Sofortfunktion und Nieren ohne Funktion ergab für die erste Gruppe einen Mittelwert von $17,1\% \pm 14,3\%$ und für die zweite Gruppe einen Mittelwert von $23,9\% \pm 11,6\%$.

Diese Unterschiede sind zwar wegen einer relativ großen Standardabweichung nicht signifikant, zeigen jedoch, daß Nieren, die nach Transplantation keine Funktion zeigen, durchschnittlich 7% mehr Ödembildung aufweisen wie vitale Nieren.

IV. Perfusatkonzentrationen

Störungen der Mikrozirkulation bei Perfusion von Nieren in Hypothermie mit Drucken außerhalb und im unteren Autoregulationsbereich mit einem zellfreien Perfusat sind unbestritten und beeinträchtigen selbstverständlich den Stoffwechsel der Niere(51,82).

Viele Ergebnisse der Literatur, hauptsächlich aus Perfusionen mit Vollblut in Normothermie oder isolierte Gewebsreaktionen, sind nicht auf unsere Versuche übertragbar.

Wir untersuchten etwaige Veränderungen der Perfusateiweißkonzentration zur Klärung der Frage, ob der intravasale Eiweißgehalt zunimmt. In den einzelnen Versuchsgruppen änderte sich jedoch der Eiweißgehalt sehr wenig. Es konnte daher die Feststellung getroffen werden, daß es zu Eiweißverschiebungen aus dem Interstitium in das Perfusat nicht gekommen war. Umgekehrt sind selbstverständlich Eiweißverluste aus dem Perfusat bei Versuchen mit hoher Gewichtszunahme des Organs durch Verschiebung von isotoner Lösung ins Interstitium möglich.

In ähnlicher Weise war es zu keinen meßbaren Veränderungen der Perfusatglukose in unseren Versuchen gekommen. Es lassen sich keinerlei Unterschiede in der Glukoseutilisation feststellen, wie sie Hierholzer(53) bei gut bzw. schlecht perfundierten Nieren fand (Anstieg der Perfusatglucose durch Gluconeogenese bzw. Abfall der Glukose durch Glykolyse). Im Gegensatz zu diesen Befunden läßt sich damit feststellen, daß unter hypothermer Perfusion der Glukoseverbrauch bzw. die Neogenese sehr gering ist und bei verschiedenen Perfusionsdrucken immer in der gleichen Größenordnung liegt. In Übereinstimmung mit Fuhrmann(34) und Abouna(2) scheint in der hypotherm perfundierten Niere Glukose kaum verstoffwechselt zu werden. Anhand der Kaliumkonzentrationsveränderungen im Perfusat kann der Umfang der Membranschädigung beurteilt werden,

da Zellen mit zerstörter Membran Kalium verlieren(101,102), so daß die Perfusatkonzentration steigen müßte. Ein Anstieg ließ sich jedoch in unseren Versuchen in den verschiedenen Druckgruppen nicht verzeichnen. Im Gegensatz zu Lookegard(75,76), der Kaliumverluste von 15% des intrazellulären Kaliums beschreibt, können wir keine Kaliumverluste feststellen. Hierbei dürfte neben der Verschleierung geringer Kaliumverluste durch das hohe Perfusativolumen auch die Kaliumkonzentration von 14 mval/Liter (Tab.6) verantwortlich sein, die geeignet ist, die zellulären Kaliumverluste minimal zu halten.

Ebenso änderte sich die Natriumkonzentration des Perfusates in den verschiedenen Druckgruppen nur minimal. Dies läßt sich durch Abwanderung von Natrium in isotoner Lösung(16) ins Interstitium erklären bei Versuchen mit Organgewichtszunahme. Natriumverluste konnten daher nicht festgestellt werden.

Aus diesem Grunde blieb auch die Perfusatosmolalität in allen Gruppen während der Konservierungszeit konstant. Wasserverluste aus dem Perfusat konnten daher ausgeschlossen werden, das Perfusativolumen blieb während 72 Stunden Konservierungszeit konstant.

Deutlich ließ sich die Enzymausschüttung der Nieren in den Druckgruppen verfolgen. Grundmann(43) und Kiser(66) stellten hohe LDH und GOT Aktivitäten im Perfusat fest, wobei eine starke Enzymausschüttung stets mit einer starken Vitalitätsabnahme des Organs verbunden war(56). Auch Abouna(2) stellte bei konservierten Nieren ohne ausreichende Funktion im Perfusat LDH Aktivitäten von 500 mU/ml fest, so daß in gewissem Umfang die Vitalität der konservierten Niere anhand der Enzymaktivitäten im Perfusat beurteilt werden kann.

Dementsprechend zeigten die Versuchsgruppen IV und V auch in unseren Versuchen die höchsten Enzymaktivitäten(Abb.5). Sicher ist für diese hohe Enzymausschüttung auch der hohe Perfusionsdruck mitverantwortlich(56), jedoch läßt sich

die Enzyausschüttung gut mit dem Funktionzustand der konservierten Niere korrelieren (Abb. 7, 8). Die Enzyausschüttungen der anderen Gruppen liegen deutlich tiefer, unterscheiden sich aber nicht signifikant. Trotz mittelmäßiger Funktionsergebnisse zeigte die Versuchsgruppe I die niedrigste Enzyausschüttung (Abb. 5). Dies kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß in manchen Rindenbezirken der minimale Eröffnungsdruck unterschritten wird und damit der Abtransport angefallener Stoffwechselprodukte und Enzyme nicht gewährleistet ist.

Überraschenderweise zeigte sich im pH-Verlauf bei den verschiedenen Gruppen kein Unterschied. (Abb. 6). Unter der Annahme, daß ein geschädigtes Organ saure Stoffwechselprodukte durch anaerobe Glykolyse freisetzt, müßte sich bei Vitalitätsabnahme von konservierten Nieren während der Konservierungszeit ein pH-Abfall einstellen. Diese Beobachtung konnte Grundmann (47) auch an Leichennieren machen, wobei der pH-Zustand am Ende der Konservierungszeit als Vitalitätsmaßstab verwertet werden konnte. Voraussetzung war, daß der Perfusat-pH nicht künstlich durch variable CO_2 - O_2 -Gemische beeinflusst wurde. Die Angaben von Couch (24) und Alexander (3) lassen sich nicht verwerten, da sie nur eine Aussage über den Durchfluß und nicht über den pH im Perfusat machen können.

Unsere Versuchsgruppen zeigten einheitlich innerhalb der ersten 12 Stunden Konservierungszeit einen pH-Anstieg auf 7,2 - 7,3 (Abb. 6). Von hier an konnte der pH bis zum Ende der Konservierungszeit als konstant bezeichnet werden. Der pH ließ damit in keiner Druckgruppe eine Aussage über die Vitalität des konservierten Organs zu. Dieser konstante pH dürfte vielleicht ebenso wie das Fehlen von Druckanstiegen durch Widerstandserhöhung darauf hindeuten, daß keines der konservierten Organe während der Perfusion so stark geschädigt wurde, daß eine Vitalitätsabnahme durch Änderung des pH manifest wurde.

V. Sauerstoffverbrauch

Die regelmäßige Messung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz des Perfusates in unseren Versuchen galt der Klärung der Frage, in welcher Abhängigkeit der Sauerstoffverbrauch der konservierten Niere und die Durchströmungsrate zueinander stehen.

In Untersuchungen an Hundenieren in Normothermie in vivo fand Söling(96) einen konstanten Sauerstoffverbrauch der Nieren. Bei Änderungen der Durchblutung änderte sich die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz entsprechend, also Zunahme der arterio-venösen Differenz bei Abnahme der Durchströmung. Es bestand keine generelle Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs der Niere von der Durchblutung. Barker(5) stellte bei Injektion von Humanalbumin in Hunde eine renale Vasodilatation fest, die als Folge einer Erhöhung der renalen Durchblutung eine Verkleinerung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz mit sich brachte. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von Grupp(49), der eine Konstanz der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz bei sich ändernder Durchblutung beschreibt. Ebenfalls fand Levy(73) eine konstante Differenz bei sich ändernder Durchblutung.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen Kramer(67,68,69) und Glaser(36), die feststellten, daß der Sauerstoffverbrauch der Niere sich mit der Durchblutung verändert.

Bei den meisten anderen Untersuchern jedoch, die den Sauerstoffverbrauch der Niere bestimmten, fehlen genaue Darstellung von Versuchsdaten wie Sauerstoffsättigung des Blutes, Messungen über längere Zeit, so daß über die unterschiedlichen Ergebnisse nicht geurteilt werden kann.

Als Ergebnis einer Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung in der Nierenrinde erhielt Levy(73) eine Vergrößerung der arterio-venösen Differenz bei gleichbleibender Durchströmungsrate. Diese Änderung des renalen Sauerstoffverbrauches ohne Durchblutungsänderung und die Durchblutungsänderung ohne Änderung des Nierenstoffwechsels bei

Barker(5) zeigen, daß sich Nierensauerstoffverbrauch und Durchblutung unabhängig voneinander bewegen.

Im Gegensatz hierzu stehen die Beobachtungen von Kramer und Winton(67), die einen erhöhten Sauerstoffverbrauch der Niere bei erhöhter Durchströmung feststellten. Allerdings galt diese Feststellung bei Perfusion von Nieren mit Drücken von 75 mmHg, also bei Perfusion innerhalb des Filtrationsbereiches. Die Erklärung hierfür geben Kramer und Deetjen(68). Sie gehen von der Annahme aus, daß die Natriumrückresorption in den proximalen Tubuli auf einen aktiven Transportvorgang zurückzuführen ist. Innerhalb des Filtrationsbereiches fand sich eine geradlinige Beziehung zwischen Durchblutung und Sauerstoffverbrauch der Niere. In demselben Bereich verhielt sich der Sauerstoffverbrauch auch linear zum Glomerulumfiltrat und damit zu der Natriumload. Kramer und Deetjen(68) schlossen daraus, daß der Sauerstoffverbrauch der Niere nicht in ursächlicher Abhängigkeit von der Größe der Nierendurchblutung steht, sondern durch die Menge des filtrierte Natriums bestimmt wird, also vom Glomerulumfiltrat abhängig ist.

Bei Perfusion außerhalb des Autoregulationsbereiches ergab sich jedoch eine Änderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz mit der Durchblutung. Die Sauerstoffaufnahme war hier pro Gramm Nierengewebe konstant, und schien nur den Grundbedarf der Niere decken zu müssen. Dieser basale Stoffwechsel wird als Stoffwechsel der nichtfiltrierenden Niere verstanden(96).

Unsere Versuchsergebnisse verhielten sich entsprechend den Ergebnissen von Kramer und Deetjen(68). Wir verzeichneten einen Abfall der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz im Perfusat mit zunehmender Durchströmungsrate(Abb.4), wobei das Produkt aus arterio-venöser Sauerstoffdifferenz und Durchströmung nahezu konstant blieb(Abb.4). Diese Konstanz der Sauerstoffaufnahme durch die in Hypothermie von

8°Celsius perfundierte Niere überrascht danach nicht, da unsere Nieren außerhalb des Autoregulationsbereiches und Filtrationsbereiches perfundiert wurden. Es war damit nur der basale Sauerstoffbedarf der Niere zu decken.

Wie festgestellt wurde, beträgt der Stoffwechsel der Niere in Hypothermie von 8°Celsius nur noch 3 - 6% des basalen Stoffwechsels einer Niere(73), die in Normothermie perfundiert wird. Aus dieser Stoffwechselreduktion läßt sich schließen, daß auch der Sauerstoffverbrauch auf 3 - 6% des basalen Sauerstoffverbrauches reduziert wurde. Lassen(70) stellte bei Perfusion unter der Filtrationsgrenze eine konstante Sauerstoffaufnahme der Nieren fest, wobei er als basale Sauerstoffaufnahme einen Wert von 1 μ mol/g Nierengewicht/min errechnete.

Erst bei Einsetzen der Filtrationsleistung nach Druckerhöhung erhöhte sich der Sauerstoffverbrauch der Niere auf 5,7 μ mol/g Nierengewicht/min. In Übereinstimmung mit Lassen (70) fanden wir bei der hypotherm maschinell mit verschiedenen Perfusionsdrucken perfundierten Niere einen durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch von 0,03 μ mol/g Nierengewicht/min, was genau einem Wert von 3% des basalen Sauerstoffverbrauches einer Niere unter normothermen Versuchsbedingungen entspricht.

Benjamin(17) fand eine Sauerstoffausschöpfung von 10 μ l/g Nierengewicht/min und hatte damit einen zehnfach höheren Wert erhalten. Er verwendete allerdings zur Oxygenierung seines Perfusates Carbogen, das den Oxygenator mit einer Literleistung von 5 Liter/min durchströmte. Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz schwankte bei einer Perfusatemperatur von 5°Celsius zwischen 140 und 180 mmHg. Genauso errechnete Alexander(3) bei einer Sauerstoffsättigung von 500 - 600 mmHg einen Sauerstoffverbrauch von 2 - 5 μ l/g Nierengewicht/min. Dieser Wert ist 2 - 5 fach so hoch wie der von uns gefundene.

Während Sinha(97) eine Erhöhung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz mit gleichzeitiger Erhöhung der Sauerstoffspannung im arteriellen Perfusat feststellte, konnte Santiago-Delpin(90,91) durch Untersuchung der Sauerstoffdynamik verschiedener Membranoxygenatoren keinen Zusammenhang zwischen Sauerstoffverbrauch des konservierten Organs und arterieller Sauerstoffspannung selbst im Bereich von 200 - 300 mmHg nachweisen.

Aus diesem Grunde erscheint der hohe Sauerstoffverbrauch von Benjamin(17) und Levy(73) fraglich in seiner Zuverlässigkeit. Bei der Betrachtung hoher Sauerstoffausschöpfungen des Perfusates muß nicht nur ein hoher Sauerstoffverbrauch der Niere erwägt werden. Bei Überschreiten der Sauerstoffsättigung der Luft im Perfusat muß es zu zunehmender Diffusion des Sauerstoffes aus dem Perfusat und damit zu einer zunehmenden Sauerstoffdifferenz kommen.

In unseren Versuchen wurde das Perfusat über einen Membranoxygenator mit 1 Liter Raumluft in der Minute oxygeniert, wobei die arterielle Sauerstoffspannung im Mittel bei 140 mmHg lag. Es konnte in diesem Bereich nicht zu Sauerstoffdiffusion aus dem Perfusat wegen zu geringer Gradienten kommen, so daß die von uns festgestellten arterio-venösen Sauerstoffdifferenzen dem tatsächlichen Sauerstoffverbrauch der Niere entsprechen.

Wir konnten aus dem Sauerstoffverbrauch der konservierten Niere keine Aussage über die Vitalität des Organs machen. Bei Messung des Sauerstoffverbrauches fortlaufend über einen Konservierungszeitraum von 72 Stunden, konnten wir keine signifikanten Unterschiede in dem Sauerstoffverbrauch der einzelnen Druckgruppen feststellen. Es ließen sich keine Unterschiede in der Sauerstoffverwertung von Nieren mit ausreichender Sofortfunktion und Nieren ohne Funktion feststellen.

Damit scheint die Sauerstoffausschöpfung der konservier-

ten Hundniere unabhängig von der Perfusionsart(hoher oder niederer Perfusionsdruck) und von der Perfusionsqualität zu sein.

Da der Stoffwechsel der Niere in Hypothermie von 8°Celsius nur noch 3% des basalen Stoffwechsels beträgt, und dieser wiederum nur ein Bruchteil des Stoffwechsels einer gut filtrierenden Niere ist, scheint es der konservierten Niere unter allen Bedingungen nicht schwer zu fallen, diesen Minimalstoffwechsel aufrechtzuerhalten.

Der konstante Sauerstoffverbrauch der Niere während der Perfusion gestattet daher keine Voraussage auf das Funktionsergebnis der konservierten Niere.

VI. Nierenfunktion:

Über die Auswirkung pulsierender maschineller Konservierung auf das Funktionsergebnis der Organe nach Transplantation wurden bisher viele Angaben gemacht. Es wurde die Ausscheidungs- und Konzentrationsfähigkeit der Niere gemessen und PAH und Inulin Clearancen durchgeführt.

Dabei entspricht die Inulinclearance der glomerulären Filtrationsrate(26), die PAH Clearance drückt die Sekretion des proximalen Tubulus aus und läßt auf dessen Funktion schließen(28).

In der Literatur wird meist bei der Beurteilung der Funktion von konservierten Nieren die Unterscheidung getroffen zwischen Nieren, die ihre Funktion nach Transplantation nicht aufnehmen und Nieren, die funktionsfähig sind.

Auch die Angabe vieler Untersucher, daß die Niere nach Transplantation rosig war und einen guten Turgor hatte, läßt keine feste Bewertung des Konservierungsverfahrens und damit der Niere zu.

Grundmann(42,46) konnte nachweisen, daß selbst bei funktionsfähigen Nieren gewisse Abstufungen(48) getroffen werden müssen, da bei klinischer Anwendung eines Verfahrens selbstverständlich nur Nieren mit zuverlässig einwandfreier Funktion zur Transplantation gelangen sollten. Diese Abstufung läßt sich durch die Beurteilung der Sofortfunktion innerhalb der ersten sechs Stunden nach Transplantation treffen(46).

Durch Beurteilung der durchgeführten PAH und Inulin-Clearancen konnten zwei Gruppen von Nieren gebildet werden. Die eine Gruppe beinhaltete Nieren mit guter Sofortfunktion, wobei die Niere mindestens eine Clearance PAH/Inulin von 30/5 ml/min erreichen mußte. Eine Ausnahme war hiervon eine Niere in der Gruppe III, die in den ersten beiden Stunden nach Transplantation wegen schlechten Kreislaufzustandes des Versuchshundes nur eine Clearance von

27,2/3,04 auswies, jedoch bereits in den nächsten Stunden nach Transplantation ihre Funktion sehr stark verbesserte, so daß es zu keinem Anstieg des Serumkreatinins des Versuchshundes kam. Am 7.Tag nach Transplantation konnte hier ein Serumkreatinin von 0,9 bestimmt werden (Tab.7,8). Die zweite Gruppe beinhaltete Nieren, die eine schlechtere Funktion aufwiesen. Die Clearanceergebnisse lagen ausnahmslos tiefer als die der vorangegangenen Gruppe. Diese Gruppe war dadurch gekennzeichnet, daß die Nieren ihre Funktion nur verzögert aufnahmen. Das Serumkreatinin dieser Hunde stieg in den ersten Tagen nach Transplantation mäßig an um dann mit zunehmender Verbesserung der Ausscheidungsfunktion der Niere langsam wieder abzufallen. Um den 7.Tag nach Transplantation war immer ein deutlicher Abfall des Serumkreatinins der Hunde zu verzeichnen.

Eine dritte Gruppe beinhaltete Nieren, die nach Transplantation ihre Funktion nicht meßbar aufnahmen. Das Serumkreatinin des Versuchshundes stieg konstant an. Die Tiere starben in Urämie. Um technische Fehler auszuschließen, wurden die Nieren nach dem Tod des Hundes entnommen und untersucht. In keinem der Fälle zeigte sich ein Verschuß der zuführenden oder abführenden Blutgefäße oder eine Urinabflußbehinderung.

Durch diese Differenzierung der Nierenfunktion war es daher möglich geworden, innerhalb der fünf Druckgruppen jeweils drei Untergruppen zu bilden, nämlich Nieren mit ausreichender Sofortfunktion, Nieren mit verzögerter Funktionsaufnahme und Nieren mit ungenügender Funktion (Abb.7,8). Die einzelnen Druckgruppen wiesen von diesen Untergruppen jeweils einen bestimmten Anteil auf, der von Gruppe zu Gruppe verschieden hoch war. Den höchsten Anteil an Nieren mit ausreichender Funktion fanden wir in Gruppe II (Abb.7). Sie wie als einzige Gruppe zugleich keine Nieren mit ungenügender Funktion auf.

Nur Nieren mit ungenügender Funktion zeigte dagegen die Gruppe mit dem höchsten Perfusionsdruck.

Diese Clearanceuntersuchungen zeigen, daß die Gruppe II, deren Nieren pulsierend mit einem Mitteldruck von 20 mmHg perfundiert wurden, die besten Funktionsergebnisse zeigte.

Bei diesen Nieren waren wahrscheinlich die durch die Perfusion gesetzten Schäden am geringsten, während sie in den anderen Gruppen wechselnde Ausmaße angenommen hatten. Gut vereinbar sind diese Funktionsergebnisse mit der Ausschüttung der Enzyme LDH und GOT, sowie der Ödembildung (43). Auch diese Parameter weisen für die Gruppe II die günstigsten Werte auf (Abb. 5, Tab. 4, 5).

Überraschenderweise zeigen die Nieren, die in Gruppe I mit sehr niedrigem Perfusionsdruck perfundiert wurden, einen relativ hohen Anteil an ausreichender Sofortfunktion (Abb. 7). Dies könnte darauf schließen lassen, daß hier eine ausreichende Durchflußrate erzielt wurde und die Perfusionschäden minimal waren. Andererseits zeigt der hohe Anteil von 50% Nieren mit ungenügender Funktion deutlich, daß in diesen Fällen eben der niedere Druck nicht mehr in der Lage war, das Kapillarbett offen zu halten (54). Es kam daher zum Ausfall ausgedehnter Rindengebiete.

Zusammenfassung

36 Bastardhunde wurden einseitig nephrektomiert; die entnommenen Nieren wurden maschinell hypotherm pulsierend perfundiert, wobei unterschiedliche Perfusionsdrucke angewandt wurden.

Während der Perfusion wurden in regelmäßigen Abständen Perfusatproben entnommen und die Konzentrationen an Eiweiß, Glukose, Natrium und Kalium gemessen. Es wurden ferner der pH, die Osmolalität, die Aktivität der LDH und GOT und die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz bestimmt. Der Perfusionsdruck und das Nierengewicht wurden kontrolliert.

Nach 72 Stunden Konservierungszeit wurden die Nieren dem jeweiligen Spendertier an die Halsgefäße transplantiert und nach sofortiger kontralateraler Nephrektomie die Sofortfunktion der Nieren durch Bestimmung von PAH und Inulin Clearancen kontrolliert. 10 Nieren wurden nur sechs Stunden lang verfolgt (akutes Experiment), 26 Nieren wurden über einen Zeitraum von 1 - 2 Wochen weiter beobachtet.

Einige Nieren wurden nach Prüfung ihrer Funktion mit Silikonkautschuk gefüllt und für die histologische Untersuchung aufbereitet.

Unter identischen Versuchsbedingungen, wobei der Perfusionsdruck als einziger Parameter zugelassen war, konnten Unterschiede im Perfusions- und Funktionsverhalten der Nieren festgestellt werden.

Es stellte sich heraus, daß Nieren, die mit einem pulsierenden Perfusionsdruck von 20 mmHg in Hypothermie von 8° Celsius über einen Zeitraum von 72 Stunden konserviert worden waren, die besten Perfusions- und Funktionsergebnisse zeigten.

Tabelle 1

Gruppeneinteilung:

ausreichende Sofortfunktion	verzögerte Funktionsaufnahme	funktions- untüchtig
Gruppe I (16,7 $\pm$ 1,8 mmHg)		
B 90	B 89	B 87
B 91		B 88
B 83		B 92
B 84		B 78
		B 79
Gruppe II (20,9 $\pm$ 1,1 mmHg)		
B 95	B 60	
B 98	B 61	
B 99	B 64	
B 63		
B 77		
Gruppe III (42,9 $\pm$ 3,2 mmHg)		
B 67	B 76	B 96
B 69	B 71	B 97
B 85	B 66	B 68
B 73		
Gruppe IV (51,3 $\pm$ 3,2 mmHg)		
B 82	B 101	B 86
		B 72
Gruppe V (61,5 $\pm$ 5,3 mmHg)		
		B 93
		B 94
		B 65
		B 100

Tabelle 2

Exp.Nr.	Druck (mmHg)		Flow (ml/min)	Flow (ml/min/gN _{GW} .)		Ren.Widerstand (mmHg/ml/min/gN _{GW} .)	Gewicht (g)		Gewichtszunahme in %
	Anfang	Ende		Anfang	Ende		Anfang	Ende	
B 90	28	17	29	0,5	34	58	68	17,24	
B 91	28	17	31	0,52	32,69	59	62	5,08	
B 83	28	15	40,5	0,59	25,42	68	72	5,88	
B 84	28	15	47,5	0,59	25,41	80	90	12,5	
B 89	20	17	48	0,62	27,42	78	82	5,13	
B 87	20	18	74	0,82	21,95	90	100	11,1	
B 88	20	18	78	0,84	21,43	93	108	16,13	
B 92	23	16	64	0,94	17,02	68	78	14,7	
B 78	29	20	60	0,71	28,17	84	94	11,9	
B 79	16	14	40	0,57	24,56	70	78	11,4	
B 95	32	20	76	1,09	18,35	70	78	11,4	
B 98	32	21	49,6	0,6	35	82	84	2,4	
B 99	32	21	54,4	0,6	35	90	90	0	
B 63	30	19	75	1,01	18,81	74	88	18,9	
B 77	34	22	80	0,85	25,88	94	102	8,5	
B 60	30	22	58	0,56	39,28	104	112	7,7	
B 61	30	20	64	0,66	30,3	97	107	10,3	
B 64	33	22	80	0,96	22,92	83	92	10,8	

1
53
1

Tabelle 2: Perfusionsdaten bei pulsierender Perfusion von Hundenieren mit verschiedenen Perfusionsdrucken

Tabelle 3

Exp.Nr.	Druck (mmHg)		Flow (ml/min)		Flow (ml/min/gN ₂ O ₂) (mmHg/ml/min/gN ₂ O ₂)		Ren.Widerstand (g)		Gewicht (g)		Gewichtszunahme in %
	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende	
B 67	41	42	160	2,29		18,34	70	88		25,7	
B 69	46	47	176	1,91		24,61	92	126		37	
B 85	50	46	152	2,17		21,2	70	106		51,4	
B 73	52	44	195	2,16		20,4	90	104		15,5	
B 76	49	42	212	1,93		21,76	110	138		25,4	
B 71	46	40	180	1,61		24,84	112	130		16,1	
B 66	43	42	128	1,42		29,58	90	114		26,6	
B 96	46	45	210,5	2,77		16,24	76	100		31,6	
B 97	46	45	185,5	2,77		16,25	67	92		37,3	
B 68	44	36	144	1,71		21,05	84	98		16,6	
B 82	50	49	120	1,34		36,57	86	110		27,9	
B 101	55	54	280	3,18		16,98	88	130		47,7	
B 86	60	48	184	2,71		17,71	68	100		47,1	
B 72	47	52	170	1,73		31,2	98	118		20,4	
B 93	64	66	332	4,05		16,3	82	104		26,8	
B 94	64	66	340	4,04		16,3	84	102		21,4	
B 65	60	56	86	1,15		48,7	75	97		29,3	
B 100	60	58	180	2,25		25,77	80	112		40	

Tabelle 3: Perfusionsdaten bei pulsierender Perfusion von Hundenieren mit verschiedenen Perfusionsdrucken

Tabelle 4

Exp.Nr.	LDH (mU/ml)		GOT (mU/ml)		pH	
	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende
B 90	10	38	0	3	7,08	7,13
B 91	10	38	0	4	7,08	7,13
B 83	19	50	2	3	7,0	7,11
B 84	19	45	2	4	7,0	7,11
B 89	10	95	0	7	7,02	7,28
B 87	19	215	2	20	7,02	7,14
B 88	19	215	2	20	7,02	7,14
B 92	10	95	0	7	7,08	7,12
B 78	19	105	2	7	7,14	7,25
B 79	10	153	2	9	7,3	7,35
B 95	19	181	2	11	7,11	7,38
B 98	10	60	0	5	7,1	7,23
B 99	10	55	0	4	7,1	7,23
B 63	10	143	0	7	7,03	7,38
B 77	10	191	0	7	7,27	7,32
B 60	10	600	2	31	7,08	7,36
B 61	14	244	0	11	7,0	7,01
B 64	19	382	0	27	7,3	7,45
B 67	10	115	0	7	7,12	7,25
B 69	10	143	2	7	7,03	7,3
B 85	10	162	0	11	7,0	7,4
B 73	19	115	0	9	7,05	7,6
B 76	10	124	0	7	7,0	7,35
B 71	10	143	0	9	7,04	7,38
B 66	10	382	0	20	7,11	7,35
B 96	10	64	0	7	7,15	7,25
B 97	10	64	0	7	7,15	7,25
B 68	10	477	0	31	7,03	7,32

Tabelle 4: Perfusionsdaten bei pulsierender Perfusion
von Hundenieren mit verschiedenen Perfusions-
drucken

Tabelle 5

Exp.Nr.	LDH (mU/ml)		GOT (mU/ml)		pH	
	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende
B 82	10	191	0	13	7,0	7,1
B 101	10	239	0	18	7,08	7,35
B 86	10	860	2	81	7,02	7,35
B 72	10	240	0	13	7,01	7,34
B 93	10	50	0	4	7,05	7,18
B 94	10	45	0	3	7,05	7,18
B 65	10	764	0	58	7,18	7,5
B 100	19	574	0	40	7,08	7,38

Tabelle 5: Perfusatkonzentrationen bei pulsierender
Perfusion von Hundenieren mit verschiedenen
Perfusionsdrucken

Tabelle 6

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Glukose (mg%)					
Anfang	799,8 ± 50,4	728 ± 96,6	834,8 ± 87,9	768,5 ± 38,4	736,5 ± 110,3
Ende	812,2 ± 46,3	726,5 ± 127	838,8 ± 77	772 ± 53,9	805 ± 24,7
Endwert in % d. Anfangsw.	101,6 ± 5,8	99,8 ± 17,4	100,5 ± 9,2	100,5 ± 7	109,3 ± 3,4
Eiweiß (g%)					
Anfang	6,1 ± 0,2	6,2 ± 0,4	6,2 ± 0,3	6,1 ± 0,1	6,2 ± 0,5
Ende	6,2 ± 0,3	6,4 ± 0,3	6,3 ± 0,3	6,1 ± 0,5	6,4 ± 0,6
Endwert in % d. Anfangsw.	102 ± 5	103,3 ± 5,3	102 ± 5,5	100,3 ± 8,2	102,9 ± 9
Natrium (mval/l)					
Anfang	143,2 ± 2,2	134,8 ± 4,5	141,2 ± 4,8	144 ± 2,8	142 ± 6,7
Ende	142,8 ± 2,6	138,5 ± 9,3	142 ± 5,2	144,5 ± 2,5	141,5 ± 6,6
Endwert in % d. Anfangsw.	99,7 ± 1,8	102,7 ± 6,9	100,6 ± 3,7	100,3 ± 1,7	99,6 ± 4,6
Kalium (mval/l)					
Anfang	14,3 ± 0,2	13,7 ± 1	14 ± 0,6	14,4 ± 0,2	14,1 ± 0,3
Ende	14,2 ± 0,2	13,8 ± 2	14 ± 0,6	14,2 ± 0,2	13,9 ± 0,5
Endwert in % d. Anfangsw.	99,3 ± 1,4	100,7 ± 14,6	100 ± 4,3	98,6 ± 1,4	98,9 ± 3,6
Osmolalität (mosm/kg)					
Anfang	338 ± 2,2	334,6 ± 3,3	335 ± 4,8	337,3 ± 1,5	338,3 ± 5,3
Ende	337,4 ± 2	342,1 ± 13,5	338,7 ± 1,8	335,3 ± 1,3	344,5 ± 6,6
Endwert in % d. Anfangsw.	99,8 ± 0,6	102,2 ± 4	101,1 ± 0,5	99,4 ± 0,4	101,8 ± 2

Tabelle 6: Perfusatkonzentrationen bei pulsierender Perfusion von Hunden mit verschiedenen Perfusionsdrücken

Tabelle 7

Exp. Nr.	Clearance		Verlaufsuntersuchung		
	C-PAH (ml/min)	C-Inulin (ml/min)	Kreatinin i.S. (mg%); (C-PAH/C-Inulin ml/min)		
			1.Tag p.Op	3.Tag p.Op	7.Tag p.Op
B 90	176	/	23,5	akutes Experiment	
B 91	194	/	23,5	akutes Experiment	
B 83	30,4	/	5	akutes Experiment	
B 84	54,8	/	5,6	akutes Experiment	
B 89	8,1	/	2,6	0,35	0,9 0,7(196/49)
B 87	67,5	/	4,8	4 Stunden p.Op	
B 88	53,2	/	3,6	Sistieren d.Urinproduktion	
B 92	0	/	0	Tod (Urämie)	
B 78	4,7	/	0,8	Tod (Urämie)	
B 79	19	/	2,6	Tod (Urämie)	
B 95	119	/	37,5	akutes Experiment	
B 98	210	/	38,5	akutes Experiment	
B 99	225	/	39,8	akutes Experiment	
B 63	70	/	20	0,3	1,25 1,15
B 77	64,5	/	12,3	0,4	1,65 1,05
B 60	26,1	/	4	0,35	2,1 0,9(156/57)
B 61	24,3	/	6,5	0,3	1,6 1,2
B 64	27,7	/	11,1	0,26	1,55 1,1(41/15)
B 67	27,2	/	3,04		0,9
B 69	53	/	12,8		0,85
B 85	133,3	/	22,9	0,35	1,3 0,8
B 73	101	/	19,8	0,4	1,5 0,85(183/49)
B 76	0	/	0	0,9	1,9 1,7(55/14)
B 71	26	/	1,2	0,95	2,25 1,15(106/20)
B 66	16,4	/	11,4	0,85	1,3 0,9
B 96	0	/	0	Tod (Urämie)	
B 97	2,25	/	0,3	Tod (Urämie)	
B 68	7,5	/	2,1	Tod (Urämie)	

Tabelle 7: Harnclearancen nach pulsierender Perfusion
von Hundenieren mit verschiedenen Perfusions-
drucken
Serumkreatininverlauf

Tabelle 8

Exp. Nr.	Clearance		Verlaufsuntersuchung			
	C-PAH (ml/min)	/ C-Inulin (ml/min)	Kreatinin i.S.(mg%); (C-PAH/C-Inulin ml/min)			
			1.Tag p.Op.	3.Tag p.Op.	7.Tag p.Op.	
B 82	43,6	/ 2,2	0,7	1,7	1,2	
B 101	22,8	/ 4,1	0,3	1,5	1,3	
B 86	12,3	/ 0,7	Tod (Urämie)			
B 72	0	/ 0	Tod (Urämie)			
B 93	9,5	/ 0,77	akutes Experiment			
B 94	12	/ 1	akutes Experiment			
B 65	0	/ 0	akutes Experiment			
B 100	11,7	/ 5	Tod (Urämie)			

Tabelle 8: Harnclearancen nach pulsierender Perfusion
von Hundenieren mit verschiedenen Perfusions-
drucken
Serumkreatininverlauf

Pulsierende Perfusion von Hundenieren

Abhängigkeit der Durchflußrate vom Perfusionsdruck
(n = 36)

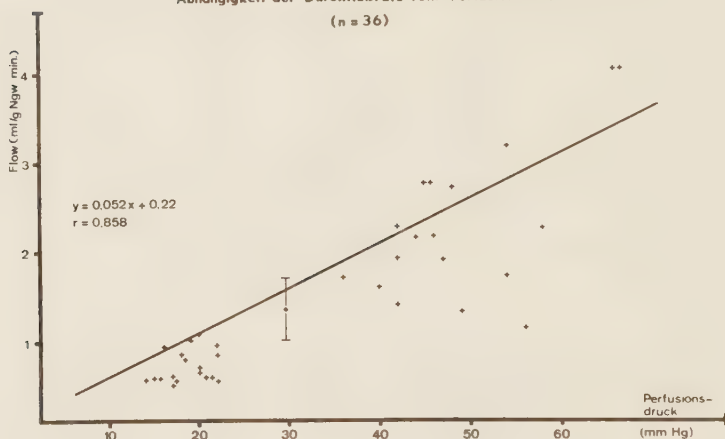


Abb. 1

Pulsierende Perfusion von Hundenieren

renaler Widerstand bei verschiedenen Perfusionsdrücken

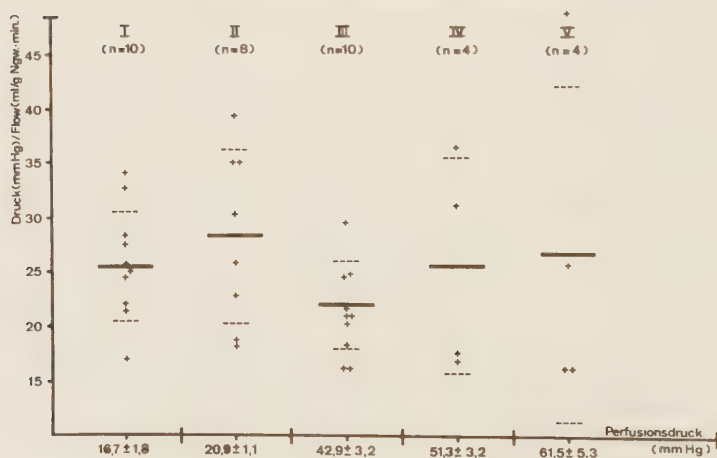


Abb. 2

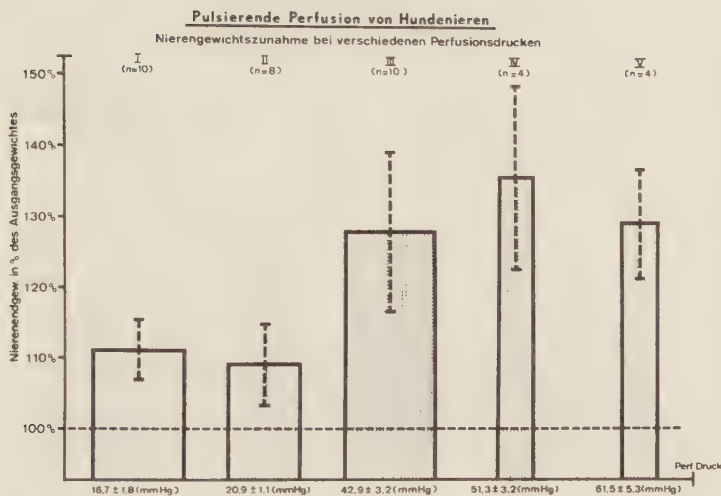


Abb. 3

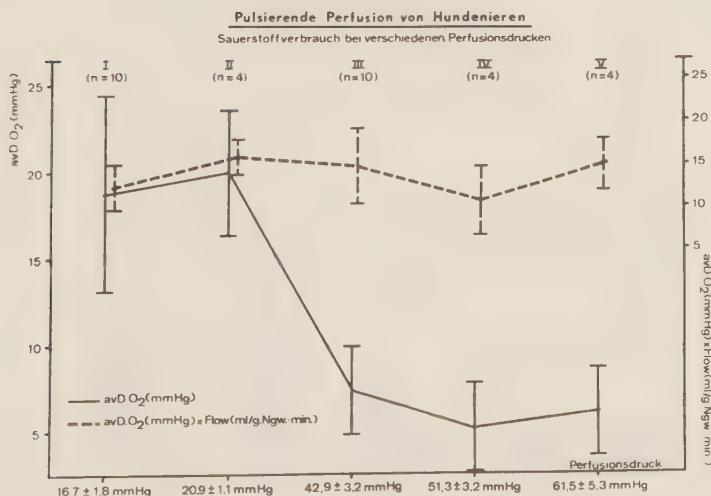


Abb. 4

Pulsierende Perfusion von Hundenieren

Enzymausschüttung bei verschiedenen Perfusionsdrücken

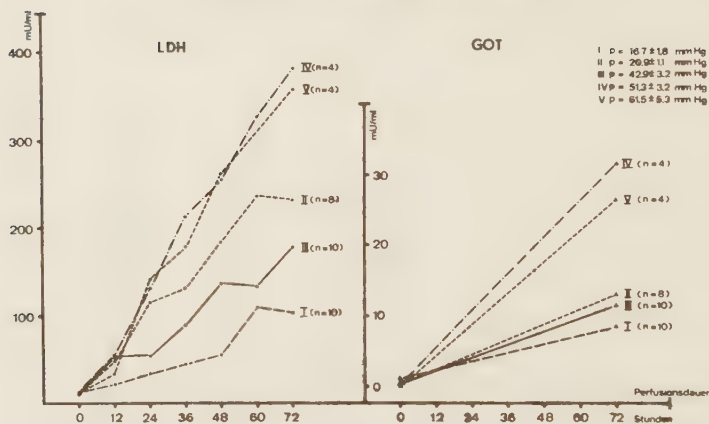


Abb. 5

Pulsierende Perfusion von Hundenieren mit verschiedenen

Perfusionsdrücken

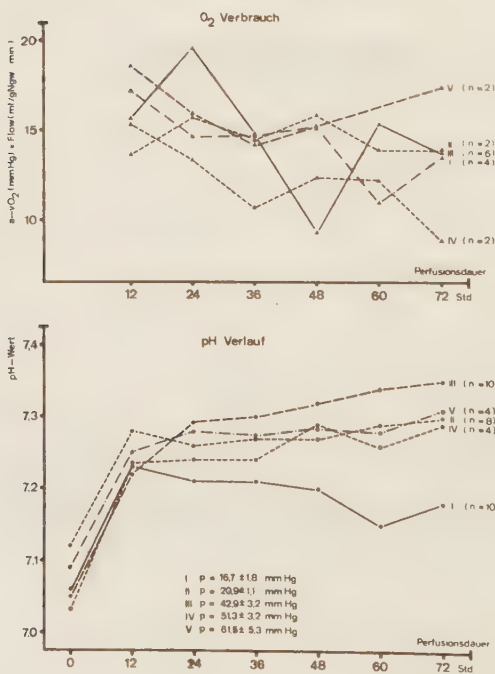


Abb. 6

Pulsierende Perfusion von Hundenieren

Nierenfunktion nach Transplantation

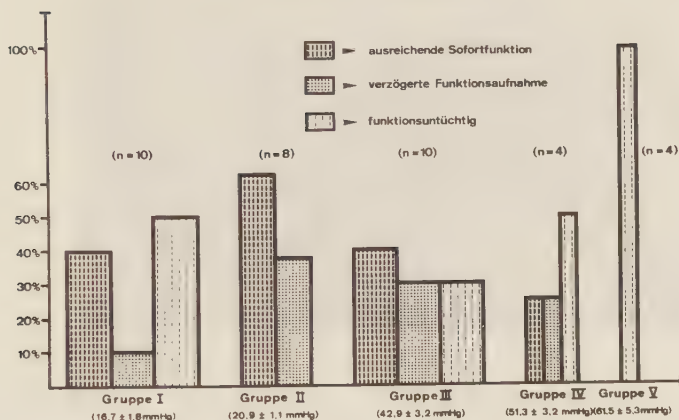


Abb. 7

Pulsierende Perfusion von Hundenieren

PAH u. Inulin Clearance 6 Stunden nach Transplantation

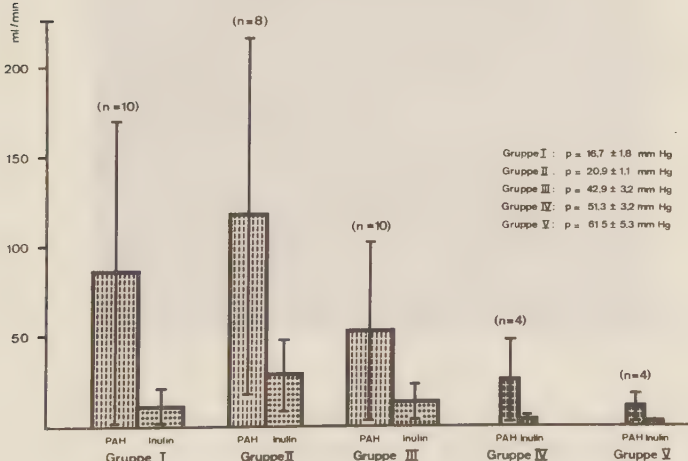


Abb. 8



Abb. 9

Gefäßdarstellung durch Silikongummiinjektion
(Perfusionsdruck: 60 mmHg Mitteldruck)

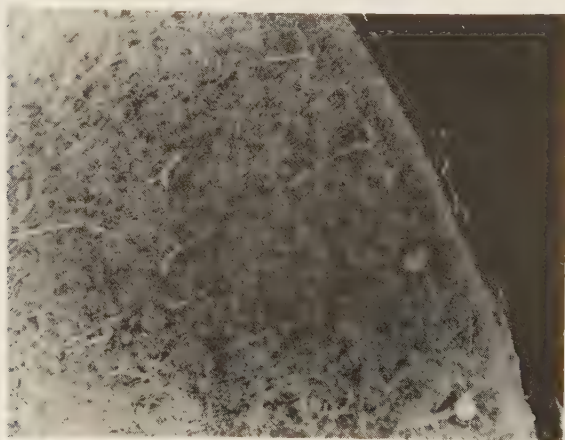


Abb. 10

Gefäßdarstellung durch Silikongummiinjektion
(Perfusionsdruck: 20 mmHg Mitteldruck)

Literaturverzeichnis:

- 1.) ABE, Y., F.DIXON, J.L.MCNAY: Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate
Am.J.Physiol.219, 986 (1970)
- 2.) ABOUNA, G.M., F.LIM, J.S.COOK, W.GRUBB, S.CRAIG, H.R.SEBEL, D.M.HUME: Three-day canine kidney preservation
Surgery 71, 436 (1972)
- 3.) ALEXANDER, J.L., J.R.DMOCHOWSKI, J.E.MURRAY, N.P.COUGH: Successful 24 hour renal perfusion: preservation with monitoring by surface electrometry during the storage interval
Surgery 67, 944 (1970)
- 4.) BAER, P.G., L.G.NAVAR, A.C.GUYTON: Renal autoregulation filtration rate and elektrolyte excretion during vasodilation
Am.J.Physiol.219, 619 (1970)
- 5.) BARKER, H.G., J.K.CLARK, A.P.CROSLLEY JR., A.J.CUMMINS: The effect of salt poor human albumin on renal oxygen consumption in man
Am.J.med.Sci.218, 715 (1949)
- 6.) BARRY, K.G., R.J.MAZZE, F.D.SCHWARTZ: Prevention of surgical oliguria and renal hemodynamic suppression by sustained hydration
New Engl.J.Med.270, 1371 (1964)
- 7.) BAYLISS, W.M.: On the local reaction of the arteriolar wall to changes of internal pressure
J.Physiol. (london) 28, 220 (1902)
- 8.) BELZER, F.O., Y.HATSUMI, B.S.PARK, R.M.VETTO: Factors influencing renal blood flow during isolated perfusion
Surg. Forum 15, 222 (1964)
- 9.) BELZER, F.O., B.S.ASHBY, G.L.DOWNES: Lactic acid dehydrogenase as an index of future function of cadaver kidneys during isolated perfusion
Surg. Forum 19, 205 (1968)

- 10.) BELZER, F.O., T.W.REED, J.F.PRYOR, S.L.KAUNTZ, J.E.
DUNPHY: Cause of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors
Surg. Gyn. Obstet.130, 467 (1970)
- 11.) BELZER, F.O., S.L.KOUNTZ: Preservation and transplantation of human cadaver kidneys: A two year experience
Ann. Surg.172, 394 (1970)
- 12.) BELZER, F.O., R.T.SCHWEIZER, R.HOFFMANN, S.L.KOUNTZ: Preservation and transplantation of human cadaver kidneys
Transpl.14, 363 (1972)
- 13.) BELZER, F.O., B.S.ASHBY, P.F.GUYLASSY, M.POWELL: Successful seventeen-hour preservation and transplantation of a human cadaver kidney
New Engl.J.Med.278, 608 (1968)
- 14.) BELZER, F.O., B.S.ASHBY, J.S.HUANG, J.E.DUNPHY: Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion
Ann. Surg.168, 382 (1968)
- 15.) BELZER, F.O., B.S.ASHBY, J.E.DUNPHY: 24- hour and 72- hour preservation of canine kidneys
Lancet II (1967) 536
- 16.) BELZER, F.O., R.HOFFMANN, J.HUANG, G.DOWNES: Endothelial damage in perfused dog kidneys and cold sensitivity of vascular Na-K-ATPase
Cryobiol.9, 457 (1972)
- 17.) BENJAMIN, J.L., K.W.SELL: Effekts of temperature on kidneys preserved by hypothermic perfusion
Transpl.14, 501 (1972)
- 18.) CALMAN, K.C., P.R.F.BELL: Experimental organ preservation
Brit. J. Surg.59, 758 (1972)
- 19.) CLAEISS, G., J.BLOHME et al.: Clinical experience of long time-preservation of cadaver kidneys
Paper read at the swed.med.conference, Stockholm 1971/ed.Rahms Bocktryck AB.,Lund

- 20.) COLLINS, G.M., M.BRAVO-SUGARMAN, P.TERASAKI, Z.BRAF,
A.G.SHELL, G.WILLIAMS: Kidney preservation for
transportation: IV. 8000 mile international air
transport
Aust.N.Z.J.Surg.40, 195 (1970)
- 21.) COLLINS, G.M., L.C.J.HARTLEY, G.J.A.CLUNIE: Kidney
preservation for transportation: V.Comparison
of perfusates for hypothermic storage
Med.J.Austr.1, 1171 (1971)
- 22.) COLLSTE, H., CH.BJORKEN, A.NORR, CH.G.GROTH: Renal
preservation: perfusion with albumin solutions
Acta chir.scand.137, 381 (1971)
- 23.) COOPERMAN, A.M., D.C.MCILRATH, K.E.HOLLEY, F.T.MAHER:
Successful 24- hour preservation of canine kid-
neys
Surgery 70, 339 (1971)
- 24.) COUCH, N.P., R.R.MAGINN, M.K.MIDDLETON, D.R.APPLETON,
J.R.DMOCHOWSKI: Effekts of ischemic interval and
temperature on renal surface hydrogenion concen-
tration
Surg. Gynec. Obstet.125, 521 (1967)
- 25.) DEETJEN, P., H.SONNENBERGER: Der tubuläre Transport
von PAH. Mikroperfusionsversuche am Einzelneph-
ron der Rattenniere in situ
Arch. ges. Physiol.285, 35 (1965)
- 26.) DEETJEN, P.: Bestimmung des Glomerulumfiltrates in:
Gauer, Kramer, Jung: Physiol.d.Menschen
Bd.7,11/Vlg.Urban & Schwarzenberg, München-
Berlin-Wien (1970)
- 27.) DEETJEN, P.: Tubulärer Transport
in: Gauer, Kramer, Jung: Physiol.d.Menschen
Bd.7,17/Vlg.Urban & Schwarzenberg, München-
Berlin-Wien (1970)
- 28.) DEETJEN, P.: Renale Hämodynamik
in: Gauer, Kramer, Jung: Physiol.d.Menschen
Bd.7,62/Vlg.Urban & Schwarzenberg, München-
Berlin-Wien (1970)

- 29.) DOUGHERTY, J.C., A.PANOSSIAN, S.L.NEHLSEN, M.TORRES,
F.J.VEITH: Distribution of blood flow in iso-
lated kidneys perfused with blood, plasma and
crystalloids.in:Norman, J.C.: Organ perfusion
and preservation/ed.Appleton-Century-Crofts,
New York (1968)
- 30.) ENERSON, D.M.: Cellular swelling: I.Hypothermia, gra-
ded hypoxia and the osmotic effects of low mo-
lecular weight dextran on isolated tissues
Ann.Surg.163, 169 (1966)
- 31.) ENERSON, D.M., H.M.BERMAN: Cellular swelling II: Ef-
fekts of hypotonicity, low molecular weight dex-
tran addition and pH changes on oxygen consump-
tion of isolated tissues
Ann.Surg.163, 537 (1966)
- 32.) FLORES, J., D.R.DIBONA, C.H.BECK, A.LEAF: The role
of cell swelling in ischemic renal damage and
the protective effect of hypertonic solute
J.clin.Invest.51, 118 (1972)
- 33.) FÜHR, J., J.KACZMARCZYK, C.D.KRÜTTGEN: Einfache co-
lorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für
Nieren-Clearanceuntersuchungen bei Stoffwechsel-
gesunden und Diabetikern
Klin.Wschr.25, 729 (1955)
- 34.) FUHRMANN, G.J., F.A.FUHRMANN: Effect of temperature
on metabolism of glucose in vitro
Am.J.Physiol.207, 849 (1964)
- 35.) GESELL, R.A.: On the relation of pulse pressure to
renal secretion
Am.J.Physiol.132, 70 (1913)
- 36.) GLASER, H., D.LASZLO, A.SCHÜRMEYER: Über der Energie-
umsatz der Niere
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Pathol.Pharma-
kol.168, 139 (1932)

- 37.) GRUNDMANN, R., G.LIEBAU, H.PICHLMAIER: Stoffwechsel-
untersuchungen an hypotherm perfundierten Hun-
denieren
Langenbecks Arch.Chir.
Suppl.Chir.Forum (1972)
- 38.) GRUNDMANN, R., G.LIEBAU, H.WURZER, h.PICHLMAIER: Hy-
potherme pulsatile Perfusion von Hundenieren:
Der Verlauf des Laktat/Pyruvat- Quotienten un-
ter verschiedenen experimentellen Bedingungen
Res.exp.Med.158, 211 (1972)
- 39.) GRUNDMANN, R., T.LANDES, H.PICHLMAIER: Hypothermic
pulsatile perfusion of dog kidneys: Factors li-
mitting successful preservation time
Transpl. 14, 742 (1972)
- 40.) GRUNDMANN, R., H.PICHLMAIER: Preservation of canine
kidneys with hypothermic nonpulsatile perfusion
Arch.Surg.106, 301 (1973)
- 41.) GRUNDMANN, R., F.SPELSBERG, T.LANDES, H.PICHLMAIER:
Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren:
96 Stunden Konservierung durch Perfusataustausch
Res.exp.Med.160, 45 (1973)
- 42.) GRUNDMANN, R., R.KIRCHHOFF, H.PICHLMAIER: Nierenkon-
servierung durch pulsierende und nichtpulsieren-
de Perfusion
Langenbecks Arch.Chir.
Suppl.Chir.Forum (1974)
- 43.) GRUNDMANN, R., H.PICHLMAIER: LDH- release in various
experimental conditions as criterion for the via-
bility of the perfused kidney
Res.exp.Med.159, 298 (1973)
- 44.) GRUNDMANN, R., H.PICHLMAIER: Nierenkonservierung durch
maschinelle Dauerperfusion
Chirurg 44, 413 (1973)
- 45.) GRUNDMANN, R., F.BERR, H.PITSCHI, R.KIRCHHOFF, H.PICHL-
MAIER: Ninety-six-hour preservation of canine kid-
neys
Transpl.17, 299 (1974)

- 46.) GRUNDMANN, R., M.RAAB, E.MEUSEL, R.KIRCHHOFF, H.
PICHLMAIER: Die Durchströmungsverteilung in der
hypotherm perfundierten Niere dargestellt mit der
Silikonausgußtechnik
Langenbeck's Arch.Chir.(1975)
- 47.) GRUNDMANN, R., M.RAAB, E.MEUSEL, H.PICHLMAIER: Erste
Erfahrungen mit der nichtpulsierenden Perfusion
von Leichennieren
Dtsch.med.Wschr.99, 2325 (1974)
- 48.) GRUNDMANN, R., M.RAAB, E.MEUSEL, R.KIRCHHOFF, H.PICHL-
MAIER: Analysis of the optimal perfusion pressure
and flow rate of the renal vascular resistance
and oxygen consumption in the hypothermic perfu-
sed kidney
Surgery 77, 451 (1975)
- 49.) GRUPP, G., K.HIERHOLZER, K.SÖLING: Die Beziehungen zwis-
schen Durchblutung und Sauerstoffverbrauch bzw.
arterio-venöser Sauerstoffdifferenz in der Hunde-
niere
Pflügers Arch.267, 401 (1958)
- 50.) HARTMANN, H., S.L.ORSKOV, H.REIN: Gefäßreaktionen der
Niere im Verlauf allgemeiner Kreislaufregulati-
onsvorgänge
Arch.ges.Physiol.238, 239 (1937)
- 51.) HELD, K., W.NIEDERMEYER, U.GOTTSTEIN: Die Hirndurchblu-
tung bei nichtpulsierender Perfusion
Z.f.Kreislaufforsch.60, 216 (1971)
- 52.) HENDLEY, E.D., A.A.SCHILLER: Change in capillary per-
meability during hypoxemic perfusion of rat hind-
legs
Am.J.Physiol.179, 216 (1971)
- 53.) HIERHOLZER, E., V.ZÜHLKE, M.HÖLSCHER, W.DIETZ: Ver-
änderungen der energiereichen Phosphate des ge-
webes während verschiedener Zeitpunkte und Metho-
den der experimentellen und klinischen Nierenkon-
servierung
Langenbeck's Arch.Chir.
Suppl.Chir.Forum R.147, (1973)

- 54.) HINSHAW, L.B., S.B.DAY, C.H.CARLSON: Tissue pressure and critical closing pressure in the dog kidney
Am.J.Physiol.196, 1132 (1959)
- 55.) HOOKER, D.R.: A study of the isolated kidney- The influence of pulse pressure upon renal function
Am.J.Physiol.27, 24 (1910)
- 56.) HORPÁCSY, G., A.NEMETH, K.TARNOKY, T.BARANKAY, G.PETRI: Enzymuntersuchungen während der hypothermen Perfusion der isolierten Hundenieren
Z.ges.exp.Med.155, 273 (1971)
- 57.) HUCKABEE, W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism
J.clin.Invest.37, 244 (1958)
- 58.) HUMPHRIES, A.L.: Organ preservation: a review
Transpl. 5, 1138 (1966)
- 59.) HUMPHRIES, A.L., R.RUSSELL, L.STODDARD, W.H.MORETZ: Three day kidney preservation: Perfusion of kidneys with hypothermic diluted blood or plasma
Surg. 63, 646 (1968)
- 60.) HUMPHRIES, A.L.: The different perfusates in organ preservation
Cryobiol.5, 447 (1969)
- 61.) HUSEMANN, B.: Funktionsprüfungen an der isolierten Niere
Langenbeck's Archiv Chir..324, 247 (1969)
- 62.) JOHNSON, R.W.G., M.ANDERSON, A.R.MORELEY, R.M.R.TAYLOR, J.SWINNEY: Twenty-four hour preservation of kidneys injured by prolonged warm ischemia
Transpl.13, 174 (1972)
- 63.) JOHNSON, R.W.G., M.ANDERSON, C.FLEAR, S.MURRAY, R.TAYLOR, J.SWINNAY: Evaluation of a new perfusion solution for kidney preservation
Transpl.13, 270 (1972)
- 64.) KARMEN, A., F.WROBLEWSKI, J.S.LADUE: Transaminase activity in human blood
J.clin.Invest.34, 126 (1955)

- 65.) KIMBEL, K.H.: Mikromethode zur Bestimmung der p-Amino-Hippursäure aus dem Kapillarblut
Klin.Wschr.32, 566 (1954)
- 66.) KISER, W.S., M.D.MAGNUSSON et al.: Preservation of human cadaver kidneys for transplantation
J.Urol.105, 779 (1971)
- 67.) KRAMER, K., F.R.WINTON: The influence of urea and of change in arterial pressure on the oxygen consumption of the isolated kidney of the dog
J.Physiol.96, 87 (1939)
- 68.) KRAMER, K., P.DEETJEN: Beziehungen des O_2 -Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulumfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes
Pflügers Arch.271, 782 (1969)
- 69.) KRAMRE, K.: Aspects of renal function and blood circulation
Symp.Ang.Sant.3rd.Symp.Fribourg (1970)
Part II, 27, 183
- 70.) LASSEN, N.A., O.MUNCK, J.H.THAYSEN: Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney
Acta physiol.scand.51, 371 (1961)
- 71.) LEAF, A.: On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro
Biochem.J.62, 241 (1956)
- 72.) LEAF, A.: Cell swelling. A factor in ischemic tissue injury
Circ.48, 455 (1973)
- 73.) LEVY, M.N.: Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney
Am.J.Physiol.197, 1111 (1959)
- 74.) LIEBAU, G., H.J.KLOSE, H.FISCHEBACH, H.PICHLMAIER: Simple tests for viability of the hypothermic perfused kidney
Surgery70, 459 (1971)

- 75.) LOKKEGARD, H., N.G.HANSEN, R.I.HANSEN et al.: Further experience with kidney preservation for 24 hours using continuous hypothermic perfusion
Acta med.scand.191, 191 (1972)
- 76.) LOKKEGARD, H., N.G.HANSEN, R.I.HANSEN: Kidney preservation with pulsatile and nonpulsatile hypothermic serum perfusion
Acta med.scand.188, 245 (1970)
- 77.) MANDELBAUM, J., J.BERRY, M.SILBERT, W.H.BURNS, C.ROTHE: Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion
Arch.Surg.91, 771 (1965)
- 78.) MANY, M., H.S.SOROFF, W.C.BIRTWELL et al.: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow: II Effects on renal function
Arch.Surg.95, 762 (1967)
- 79.) MARTIN, D.R., D.F.SCOTT, G.L.DOWNES, F.O.BELZER: Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation. Cold sensitivity of the ATPase system
Ann.Surg.175, 111 (1972)
- 80.) NAJARAN, J.S., P.GUYLASSY, R.J.STONEY et al.: Protection of the donor kidney during homotransplantation
Ann.Surg.164, 398 (1964)
- 81.) MCNAY, J.L., Y.ABE: Redistribution of cortical blood flow during renal vasodilation in dogs
Circ.res.27, 1023 (1970)
- 82.) PAQUET, K.J.: Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der isolierten Niere bei pulsatorischer und kontinuierlicher Perfusion
Bruns Beitr.klin.Chir.211, 463 (1965)
- 83.) PEGG, D.E., C.J.GREEN: Renal preservation by hypothermic perfusion: I. The importance of pressure control
Cryobiol.10, 56 (1973)

- 84.) PEDERSON, F.H., J.R.HRYNCZUK, J.H.SCHEIBEL et al.:
Urine production and metabolism of glucose and
lactic acid in the kidney during 36 hours of
cooling and perfusion with dilute plasma
Scand.J.Urol.Nephrol.7, 68 (1973)
- 85.) RANDALL, J.E., R.W.STACY: Pulsatile and steady pres-
sure-flow regulation in the vascular bed of the
hind leg of the dog.
Am.J.Physiol.185, 351 (1965)
- 86.) RITTER, E.R.: Pressure - flow regulation in the kid-
ney. Alleged effects of pulse pressure
AmJ.Physiol.168, 480 (1952)
- 87.) ROSEN, S.M., B.P.TRUNINGER, H.R.KRIEK et al.: Intra-
renal distribution of blood flow in the trans-
planted dog kidney: Effect of denervation and
rejection
J.clin.Invest.46, 1239 (1967)
- 88.) RUDOLF, L.E., J.HAHN, A.O.DELL: Perfusate composi-
tion in organ preservation
Transpl.Proc.3, 626 (1971)
- 89.) SACKS, S.A., P.H.PETRITSCH, J.J.KAUFMANN: Canine
kidney preservation using a new perfusate
Lancet I (1973), 1024
- 90.) SANTIAGO-DELFIN, E.A., et al.: Oxygen dynamics in a
static membran oxygenator for organ preservation
J.surg.res.14, 20 (1973)
- 91.) SANTIAGO-DELFIN, E.A., et al.: Comparative analysis
of perfusion and nonperfusion methods for renal
preservation
Surg.72, 793 (1972)
- 92.) SELLS, R.A., J.R.PENA: Preservation of cadaveric kid-
neys for transplantation
Lancet II (1070), 539
- 93.) SELLS, R.A., G.M.MCLOUGHLIN: Cation homeostasis as an
index of viability of kidneys preserved on a flu-
idic pump circuit. In Pegg,D.E.: Organ preserva-
tion, p.208/Churchill Livingstone,
Edinburgh and London (1973)

- 94.) SELKURT, E.E.: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion
Circ.4, 541 (1951)
- 95.) SHEPARD, R.B., J.F.SHARP: Energy equivalent pressure
Arch.Surg.93, 730 (1966)
- 96.) SÖLLING, H.D., L.SCHMIDT: Vergleichende Untersuchungen des Sauerstoffverbrauches und der Verarbeitung von Glucose, Milchsäure und Brenztraubensäure im Stoffwechsel der Hundeniere
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharma. 240, 140 (1960)
- 97.) SINHA, B.P., S.M.ATKINSON, J.M.PIERCE: Renal viability and oxygen consumption measurements during preservation
Invest.Urol.10, 411 (1973)
- 98.) SSENTJURIN, B.S.: Über die Wirkung von Giften auf die Gefäße des isolierten Ohres bei konstantem und pulsierendem Flüssigkeitsstrom
Arch.ges.Physiol.215, 683 (1927)
- 99.) THURAU, K., K.KRAMER: Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufes
Arch.ges.Physiol.268, 188 (1959)
- 100.) USSING, H.H.: Transport between cells and their surroundings.h) kidney cortex slices
Handbuch der exp.Pharm. Bd.13 (1960)
- 101.) WOODS, J.E., A.M.COOPERMAN, K.E.HOLLEY: Problems in 48 - 72 hour preservation of canine kidneys
Arch.Surg.101, 605 (1970)
- 102.) WOODS, J.E., A.M.COOPERMAN, L.E.MATHEWS: An effective system for long term organ preservation
Mayo Clin.Proc.46, 754 (1971)
- 103.) WOODS, J.E., J.S.BROWN, L.E.MATHEWS: Factors influencing quality of renal function in the dog kidney implanted after 24 hour preservation
Am.J.Surg. 123, 289 (1972)

Danksagung

Herrn Prof.Dr.Dr.H.Pichlmaier - Direktor der chirurgischen Universitätsklinik Köln - danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er der Arbeit in allen Phasen widmete.

Zu größtem Dank bin ich Herrn Dr.R.Grundmann für die ständige Anleitung und Betreuung bei der Ausführung der Versuche und Fertigstellung der Arbeit verpflichtet.

Meinen Kollegen M.Raab und E.Meusel danke ich herzlich für die Hilfe bei der Ausführung der Labormessungen und für operative Assistenz.

Lebenslauf

Ich wurde am 8.Okt. 1949 als Sohn des Dipl.Kfm.Dr. Günter Kirchhoff und seiner Ehefrau Rosel Kirchhoff, geb.Schönlinner, in Dachau geboren. Ich bin das zweite von sechs Kindern.

Ich besuchte in Dachau die Knabenvolksschule und das mathem.naturw.Gymnasium. Im Jahre 1968 legte ich dort das Abitur ab.

Nach einem Jahr freiwilliger Militäzeit bei der Bundeswehr begann ich mit dem Wintersemester 1969/70 das Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Das Vorphysikum legte ich nach dem SS 1970, das Physikum nach dem WS 1971/72 und das Staatsexamen nach dem WS 1974/75 ab.

Am 8.Okt. 1974 heiratete ich meine Frau Gertrud Kirchhoff, geb.Zollner, Studentin der Naturwissenschaften. Seit dem 1.Okt. 1975 bin ich als Medizinalassistent am Klinikum R.d.Isar der Technischen Universität München tätig.

